

**Klinische Erhebungen über den Einfluß
des generativen Geschehens auf
die Mammatumorbildung der Hündin**

Heidemarie Hesse

1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555224_0118

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. W. B a i e r

KLINISCHE ERHEBUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS
DES GENERATIVEN GESCHEHENS AUF DIE
MAMMATUMORBILDUNG DER HÜNDIN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Heidemarie Hesse
Tierärztin aus
Garmisch-Partenkirchen

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der Universität
München

Dekan: Prof. Dr. L. K o t t e r

Referent: Prof. Dr. W. B a i e r

Tag der Promotion: 28. 7. 1964



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Literatur	2
Eigene Untersuchungen	43
Material und Methodik	43
Ergebnisse	45
Diskussion	55
Zusammenfassung	59
Literaturverzeichnis	60
Lebenslauf	73

EINLEITUNG

Mammatumore treten bei der Hündin sehr häufig auf. Trotz oftmals geäußerter Vermutung liegen aber bisher keine Untersuchungen darüber vor, ob hierbei ein Zusammenhang mit der Sexualsphäre besteht.

In der Human- und experimentellen Medizin dagegen wurde sehr viel geforscht, um das Problem Sexualhormone und Brustkrebs zu klären, doch konnte bis jetzt kein einheitliches Ergebnis erarbeitet werden.

Es scheint daher vergleichsweise interessant, zu untersuchen, ob sich für die Species Hund eine Abhängigkeit der Mammatumorbildung vom generativen Geschehen nachweisen läßt.

LITERATUR

Vorkommen von Mammatumoren beim Hund

Mammatumore zählen zu den häufigsten Neubildungen des Hundes (CASPER, KECK, MURRAY, CORDSHAGEN, RIEMER, TAPPENBECK, BRAEMER, NIEBERLE und COHRS, DAHME und WEISS, GARLT und RÖSSGER, ÜBERREITER, KRONBERGER).

Nach KECK kommen ein siebtel aller Geschwülste beim Hund auf die Mamma. RIEMER ermittelte 15,4, COTCHIN 18,4, ÜBERREITER 35,5 und KRONBERGER 35,31 % Gesäugetumore, während TAPPENBECK deren Prozentsatz sogar mit 50 angibt.

Von 49 Neubildungen fand MURRAY 13 in der Mamma lokalisiert; GARLT und RÖSSGER sahen 61 Mammatumore unter 143 Geschwülsten und in TAMASCHKEs ausführlicher Übersicht kamen von 1925 Neoplastomen des Hundes 392 auf die Milchdrüse.

Alter

Der Altersfaktor spielt eine überragende Rolle bei der Entstehung von Mammatumoren (NIEBERLE). Sie kommen bei über 7 Jahre alten Hündinnen sehr häufig vor, vereinzelt sind sie schon bei jüngeren Tieren beobachtet worden (BRAEMER).

Die Altersverteilung, die COTCHIN bei den von ihm untersuchten Hündinnen fand, ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Alter	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Zahl d. Hd.	2	1	5	16	17	47	49	40	51	20	38	17	11	0	3	1

Von 7 mit Mammatumoren behafteten Hündinnen waren bei FREESE

2	11 Jahre
2	13 Jahre
1	16 Jahre
1	4 Jahre
und 1	5 Jahre alt.

Nach KECK erkrankten an Gesäugetumoren 15 % der Hunde mit 4 - 5 Jahren, 33 % mit 7, 19 % mit 8 - 8 1/2 und 30 % mit 9 - 14 Jahren, sodaß mit 7 - 9

Jahren die meisten Erkrankungen vorkommen. KROOK gibt dagegen als Durchschnittsalter 10,1, MOULTAN und COTCHIN geben 9 Jahre an. REDDEMANN sah vorwiegend bei 8 - 11 Jahre alten Hündinnen Neubildungen der Milchdrüse. Bei 50 mit Mammacarcinom behafteten Hündinnen fand STICKER folgende Altersverteilung:

Alter:	4	5+6	7+8	9+10	11+12	12-15
Zahl der Carcinomfälle:	1	8	13	10	3	4

Daraus schließt er, daß der Krebs der Milchdrüse beim Hund mit Vorliebe im mittleren Lebensalter auftritt.

DOBBERSTEIN und MATTHIAS beobachteten ihn nur bei über 6 Jahre alten Hündinnen.

Aus der Statistik von DAHME und WEISS geht hervor, daß bis zum 7. Lebensjahr gleichviel gutartige und bösartige Mammatumore auftreten, vom 8. Lebensjahr ab jedoch sehr viel mehr bösartige. Das Absinken der Tumorfrequenz nach dem 10. Lebensjahr bezeichnen sie als nur scheinbar, weil das Untersuchungsmaterial zu klein wird.

V. SANDERSLEBEN verzeichnet einen starken Anstieg sowohl der gutartigen als auch der bösartigen Tumore vom 6. Lebensjahr ab. Bei 8-jährigen Patienten erreichen die benignen, bei 10-jährigen die malignen Mammaneubildungen ihre höchste Zahl. Sarcome treten nicht vor dem 7. Lebensjahr, Carcinome schon ab dem 5. und gutartige Tumore noch früher auf.

FREESE allerdings beschreibt ein Sarcom bei einer 4-jährigen Hündin.

Drüsengangpapillome und Mischtumore treten nach MULLIGAN früher im Leben als Carcinome auf.

Rasse

AULER und WERNICKE haben nicht gefunden, daß etwa eine bestimmte Rasse besonders zu Geschwülsten neigt und auch nach NIEBERLE sowie nach DOBBERSTEIN und MATTHIAS und MULLIGAN spielt die Rasse keine Rolle.

TAPPENBECK ist der Meinung, daß deutsche kurzhaarige Vorstehhunde vermehrt von bösartigen Tumoren heimgesucht werden, nicht aber besonders von bösartigen Mammatumoren. Deutsche Schäferhunde sollen für Geschwülste der Mamma nicht besonders anfällig sein, doch wenn sie welche bekommen, dann bösartige.

Nach KECK sind Jagd- und Dachshunde besonders für Gesäugeneubildungen disponiert, ferner Leonberger und Bastarde.

DAHME und WEISS, deren Statistik 300 Fälle umfaßt, setzten die Rassehäufigkeit bei den Tumorträgern zur Rassehäufigkeit in ihrem Sektionsjournal in Beziehung. Bei ihnen steht bezüglich des Befalls mit Mammatumoren der Dackel mit 26,7 % an der Spitze, gefolgt vom Schäferhund mit 23,7 %, kleinen Terriern mit 10,0 % und Schnauzer, Boxer und Bully mit 5,3 %. Alle anderen Rassen liegen unter 5 % in der Reihenfolge; Spaniel, Wachtel, Sennenhunde, Airedale, Setter, Pinscher, Spitz, Pudel, Deutsch Kurz- und Deutsch Glatthaar, Chow-Chow und Windhunde. Im Sektionsjournal sind die meisten Hunde Deutsche Schäferhunde, dann kommen Dackel, Terrier, Boxer und Schnauzer, sodaß sich folgende relative Rasseverteilung ergibt: Dackel 19 %, Terrier und Schnauzer je 13 %, Schäferhund und Boxer je 10 %. Bei V. SANDERSLEBEN stehen die Dachshunde mit 29,7 % bei weitem an der Spitze. Dann folgen die Terrier mit zusammen 17,8 % (Foxterrier 7,2 %, Airedale 4,3 %, Scotch-Terrier 3,4 % und andere Terrier 2,9 %), Schäferhunde mit 16,8 %, Schweiß- und Vorstehhunde mit 8,1 %, Boxer und Spaniels mit je 4,3 %. In der Sektionsstatistik ist die Reihenfolge: Dackel, Schäferhunde, Terrier, Boxer usw., sodaß sich unter Berücksichtigung der Rassehäufigkeit folgende Zahlen ergeben: Dackel 12,2 %, Terrier 10,7 %, Schweiß- und Vorstehhunde 10,4 %, Schäferhunde und Spaniels 7,5 %, Doggen + Boxer 5,8 %.

Außerdem vermutet V. SANDERSLEBEN, daß es Hunderassen gibt, bei denen bösartige Geschwülste häufiger als bei anderen Rassen auftreten.

COTCHIN fand die meisten Mammatumorfälle bei den Spaniels, nämlich 62, weiterhin 17 beim Scotch-Terrier, 15 beim Foxterrier, 13 beim Pudel, 12 beim Dachshund und je 10 bei Alsatian, Labrador und Retriever. Alle anderen Rassen waren nur mit weniger als 8 Fällen vertreten, 86 Hunde waren Bastarde.

Histologische Klassifikation

Die histologische Diagnostik der Mammatumore des Hundes wurde zu verschiedenen Zeiten und von den verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich gehandhabt. Die Frage, wie hoch der Prozentsatz maligner Tumore ist und welche Kriterien ein Mammablastom als maligne kennzeichnen, ist auch heute noch nicht eindeutig geklärt.

Während man früher mit der Bezeichnung "Krebs" sehr großzügig war, ist man damit in den letzten Jahren entschieden zurückhaltender geworden.

Die ersten wissenschaftlich verwertbaren Beschreibungen von Mammatumoren des Hundes stammen aus der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts.

Noch 1830 hatte OTTO die Behauptung aufgestellt, daß es bei Tieren überhaupt keine Geschwülste gäbe. GURLT widerlegte diese Behauptung 1831 und stellte als erster eine einfache Einteilung der tierischen Geschwülste, die er Aftergebilde nannte, auf. Diese Einteilung geschah lediglich nach äußerlichen Gesichtspunkten und enthielt noch viele Bildungen, die gar keine echten Tumore sind. Erst auf Grund der Entwicklung der histologischen Technik war die Möglichkeit einer exakten Diagnose gegeben und nunmehr erschienen in der Literatur zahlreiche Berichte von Neubildungen aller Art.

Als in der Mamma der Hündin vorkommend wurden gegen Ende des vorigen und zu Beginn des jetzigen Jahrhunderts beschrieben: Fibrome (KITZ, FRÖHNER), Chondrome und Chondrofibrome (KITZ, M'FADYEAN, FRÖHNER, JOHNE, STENZEL), Chondroosteome (KITZ), Osteome (KITZ, CASPER), Myxome (M'FADYEAN, KITZ), Lipome (STOCKFLETH), Fibro - Adenome (M'FADYEAN), Adenome (CASPER, STICKER, FREESE), Adenocarcinome (STICKER, M'FADYEAN), Carcinome (JOHNE, KITZ, FRÖHNER, CASPER, M'FADYEAN, STICKER, BANG, PEUCH, STENZEL), Sarcome (M'FADYEAN, FRÖHNER, JOHNE, CASPER, FREESE).

In der älteren Literatur wurde mit ziemlicher Übereinstimmung behauptet, daß die Bösartigkeit bei den Mammatumoren des Hundes überwiege (FRÖHNER, JOHNE, KITZ, STICKER, BANG, STENZEL, KECK, MURRAY, HORST). FRÖHNER, M'FADYEAN, BANG, STICKER, STENZEL, HORST u. a. bezeichnen den Krebs als die häufigste Geschwulstform in der Milchdrüse des Hundes. MURRAY beurteilte sämtliche von ihm untersuchten Mammatumore als bösartig, wobei die Carcinome die Sarcome überwiegen.

1931 erklärt MAYR energisch, daß er die von FRÖHNER ermittelte, häufige Carcinomatose der Hundemamma nicht bestätigen könne und daß von 40 Milchdrüsentumoren, die er untersucht habe, zwei Drittel als gutartige Mischtumore anzusprechen seien. Das restliche Drittel bestünde größtenteils aus Sarcomen, nur 3 Carcinome habe er ermittelt.

AULER und WERNICKE bezeichnen 85 % der von ihnen beobachteten Tumore als Mischgeschwülste, nur 20 % als reine Carcinome bzw. Sarcome. AULER empfiehlt Vorsicht bezüglich der Beurteilung der Benignität bzw. Malignität

und bezeichnet diese Begriffe als keine absoluten. Ein sicheres Erkennen des Geschwulstcharakters hält er für unmöglich.

Seit 1930 setzt sich mehr und mehr die Ansicht durch, daß die Mammatumore des Hundes größtenteils Mischtumore und überwiegend gutartig sind (NIEBERLE, DOBBERSTEIN, RIEMER, DOBBERSTEIN und MATTHIAS, TAPPENBECK, NIEBERLE und COHRS). NIEBERLE fand 75 % Mischgeschwülste und bezeichnet Mammamischtumore als fast stets gutartig.

Bei RIEMER überwiegt die Gutartigkeit über die Bösartigkeit im Verhältnis 12 : 9. Die bösartigen Neubildungen sind größtenteils Carcinome und Adenocarcinome, weniger Sarcome. Unter den gutartigen Mischtumoren sind Adenome häufig.

Nur etwa 10 % aller Mammatumore des Hundes sind nach Ansicht von DOBBERSTEIN und MATTHIAS Krebs. Sie fanden nur 3 einwandfreie Carcinome bei der Untersuchung von 134 Milchdrüsengeschwülsten des Hundes.

BECKMANN allerdings stellte bei 299 von 603 Mammatumoren, d.h. bei 49,5 % die Diagnose "Krebs".

TAPPENBECK beurteilt 65 % aller Milchdrüsengeschwülste als gutartig. Die bösartigen Formen seien vorwiegend carcinomatöser Art, die gutartigen Adenome und Mischgeschwülste.

Die 392 Neubildungen der Mamma, die TAMASCHKE in ihrer Übersicht zusammenstellte, setzen sich folgendermaßen zusammen: 114 Mischgeschwülste, 102 Fibro- und Cystadenome, 98 Carcinome, 48 Sarcome, 15 Fibrome, 7 Chondrome, 4 Teratome, 3 Papillome und 1 Lipom.

Gutartige epitheliale Tumore, d.h. "Adenome und alle sich aus diesen entwickelnden gutartigen Tumore der Mamma" faßt BRÄEMER als Mischtumore zusammen, deren Vorkommen sie mit 54 % angibt, 17 % seien Sarcome und etwa 25 % Carcinome.

Auch NIEBERLE und COHRS bezeichnen die epithelialen Tumore als sehr häufig, aber fast stets gutartig.

MOULTAN diagnostizierte von 107 Neubildungen der Mamma 72 Mischtumore, 27 Adenocarcinome, 5 Fibrosarcome und 3 Osteochondrosarcome. Reine Adenome oder Fibrome sah er nie.

REDDEMANN bezeichnet 58 % der von ihm untersuchten Geschwülste als gutartig. Er behauptet, daß beim Hunde eine Mastopathia cystica aufträte, die

der des Menschen gleiche und fand sie bei 11 von 61 mit Gesäugetumoren vorgestellten Patienten.

Überraschend ist die Veröffentlichung von DAHME und WEISS, in der es unter anderem heißt: "Die Mischtumore überwiegen mit 42,4 %, dann folgen die epithelialen mit 38 % und die mesenchymalen mit 18,7 %. 26,3 % aller Fälle sind gutartiger, 73,7 % bösartiger Natur. Die epithelialen Tumore bilden mit 33,3 % aller Fälle den Hauptanteil der bösartigen Geschwülste vor den Mischtumoren und den mesenchymalen Tumoren. Epitheliale und mesenchymale Mammatumore neigen gleich oft zur Malignität, während die Mischtumore ihren benignen Charakter offenbar länger bewahren." Die Beurteilung der Malignität erfolgt hierbei nur nach dem histo-morphologischen Bild, da Metastasen- und Recidivbildung nach Ansicht von DAHME und WEISS nur auf Grund des relativ geringen durchschnittlichen Lebensalters der Hunde (nach der Sektionsstatistik 4 - 5 Jahre) nicht zur Entwicklung gelangen.

Bei COTCHIN waren von 424 Hündinnen mit Mammatumoren 187 mit bösartigen (87 Carcinome, 73 Sarcome und 27 Mischgeschwülste) und 249 mit gutartigen Tumoren (230 Mischgeschwülste, 8 Adenome, 9 Lipome und 2 Fibrome) behaftet.

Nach SILBERSIEPE und BERGE handelt es sich bei den Mammatumoren der Hündin meist um Mischgeschwülste. Unter den Bindesubstanzgeschwülsten sollen Fibrome, Chondrome und Osteome häufig, Sarcome dagegen seltener, unter den epithelialen Tumoren Adenome häufig sein.

HEIDRICH und RENK jedoch schreiben, daß unter den mesenchymalen Mammatumoren Fibrome, Myxome, Lipome, Chondrome, Osteome und Angiome sehr selten, Sarcome häufiger und unter den epithelialen Tumoren reine Adenome selten seien. Auch sie bezeichnen die Mammamischtumore als die häufigsten Milchdrüesgeschwülste des Hundes.

V. SANDERSLEBEN bezweifelt, daß eine ausschließliche Beurteilung der Malignität von Geschwülsten der Mamma auf Grund des histo-morphologischen Bildes gerechtfertigt ist, wie DAHME und WEISS behaupten, mit der Begründung, daß maligne Blastome der Mamma zwar vorwiegend erst in höherem Lebensalter auftreten, daß aber dann Recidivbildung und Metastasierung relativ schnell folgen. Er erklärt 58,76 % der von ihm untersuchten Tumore als gutartig, 26,64 % als bösartig und 14,16 % als malignitätsverdächtig.

GARLT und RÖSSGER kamen bei 52 Mammaneubildungen zu folgenden Ergebnissen: 34 Adenome, 6 Carcinome, 6 Sarcome, 2 Fibrome, 2 Mischgeschwülste, 1 Lipom und 1 Papillom.

Verhältnismäßig hoch ist der Prozentsatz der malignen Mammablastome bei ÜBERREITER mit 532 Fällen (451 Carcinome und 81 Sarcome) gegenüber 520 gutartigen (145 benigne Mischtumore, 296 Adenome, 24 Chondrome, 15 Fibrome, 18 Lipome, 14 Osteome, 4 Myxome, 3 Mastocytome und 1 Atherom. Der Autor gibt zu, daß in dieser Statistik von 1923 bis 1943 und von 1950 bis 1959 bei der Beurteilung der verschiedenen Neubildungen in ihrer histologischen Differenzierung im Laufe der Jahrzehnte Wandlungen eingetreten sind.

KRONBERGER fand dagegen bei seinen Untersuchungen unter 707 Mammatumoren nur 232 bösartige gegenüber 475 gutartigen. Die Geschwülste teilen sich folgendermaßen auf: 374 Mischgeschwülste, 160 Carcinome, 72 Sarcome, 65 Adenome, 18 Fibrome, 5 Lipome, 3 Myxome, 3 Chondrome, 3 Teratome, 2 Papillome und je 1 Melanom und 1 Leiomyom, 52,3 % aller Mammablastome waren Mischgeschwülste und wenn man die Adenome hinzuzählt, wie es manche Autoren tun, sogar 62,09 %. Der Anteil der Carcinome betrug 22,63 %, der der Sarcome 10,18 %.

V. SANDERSLEBEN ist der Auffassung, "daß man auf Grund morphologischer Merkmale mit einigen Vorbehalten eine graduelle Abstufung der Geschwulstmalignität bei einigen Typen bösartiger Mammatumore vornehmen kann",

In neuester Zeit hat MULLIGAN die Neubildungen der Milchdrüse bei Mensch und Hund verglichen. Die Mischtumore des Hundes sollen demzufolge das Gegenstück zum Fibroadenom der menschlichen Brust darstellen und die Drüsengangpapillome beider histologisch und klinisch vergleichbar sein, mit der Ausnahme, daß beim Hunde eine gewisse Neigung zur Umwandlung in Carcinome besteht.

MEIER legt dar, daß man bei der histologischen Diagnosestellung, die sich auf ein paar Schnitte gründet, eine sehr geringe Chance hat, die Bezirke der "fortgeschrittensten Veränderungen" zu entdecken. Er sagt, daß 50 % der Mammatumore, bei denen man nach Biopsie gutartiges Wachstum diagnostizierte, später metastasierten und daß 15 % der chirurgisch entfernten Tumore später recidivierten.

Über Metastasen, die von Neubildungen der Milchdrüse ausgegangen sind, finden sich in der Literatur zahlreiche Berichte (KITZ, STICKER, PEUCH, PETIT, HOLTERBACH, EROMS, DOBBERSTEIN und MATTHIAS, HUGGINS und MOULDER, BRAEMER, KERSTEN, KROOK, DAHME und WEISS. COTCHIN, V. SANDERSLEBEN).

Die Angaben über Recidive sind naturgemäß geringer und ungenauer.

KITT beschreibt im Jahre 1900 ein Cystocarcinoma mammae einer Dachshündin mit Metastasen in der Lunge, die das Steckenbleiben eines Fremdkörpers im Schlund verursachten und damit zum Tode der Patientin führten. Bei den von STICKER angeführten Fällen (25 Carcinome, 1 Adenocarcinom und 1 Adenom) traten 14 mal Metastasen auf und zwar in den Lymphknoten, sowie in Lunge, Milz, Leber, Niere, Magen, Peritoneum, Vagina, Uterus, Nebennieren, Harnblase, Netz und Brustfell.

FREESE fand zwar unter 7 Mammatumoren 5 Sarcome, betont aber, daß Metastasen nie vorhanden waren.

KECK bezeichnet sie als relativ selten und Recidive als relativ sehr selten. Mammacarcinommetastasen wurden ferner von PEUCH in Lunge, Milz, Leber, Hals- und Bauchlymphknoten, Harnblase und Nieren, von PETIT in Lunge, Leber und Milz und von HOLTERBACH in Leber, Lungen und Gehirn beschrieben.

HARGER beobachtete ein recidivierendes Adenocarcinom.

4 verschiedene Geschwülste bei einer Hündin stellte EROMS fest und zwar: Primäres Adenocarcinom der Mamma mit Metastasen in der Lunge, den Bronchiallymphknoten, der Leber und dem Pankreas; Endotheliom der Herzkappen; Leiomyom in Gallenblase und Uterus; Plattenepithelcarcinom der Haut mit Metastasen im linken Ln. popliteus.

2 Fälle von Gehirnmetastasen, die von Neubildungen der Milchdrüse ausgingen, beschreibt GRÜN.

RIEMER fand 2 Fälle mit Metastasenbildung unter 21 Mammatumoren.

"Recidive und Metastasen sind beim Mammacarcinom sehr häufig", schreiben DOBBERSTEIN und MATTHIAS, "und zwar in der Reihenfolge: Lunge, Leber, Nieren, Herz, Pankreas, Milz, Pleura, Mediastinum, Nebennieren und Duodenum." Adenocarcinom ist bei ihnen die häufigste Krebsform.

Unter 31 Hündinnen mit Mammablastomen fanden HUGGINS und MOULDER 4 mit Metastasen in der Lunge, wobei einmal noch zusätzlich die Leber betroffen war.

"Carcinome setzen häufig hämatogene Metastasen in erster Linie in der Lunge", schreibt BRAEMER.

KERSTEN beschreibt einen Fall von Mammacarcinommetastasen in Lunge und Gehirn, die 3 Monate nach der Operation auf Grund von Erblindung und epileptiformen Anfällen zur Tötung des Tieres führten.

In seiner ausführlichen Statistik über Carcinome des Hundes führt KROOK 155 Mammacarcinome an, von denen 77 metastasierten und zwar in der Reihenfolge: Lymphknoten 46 mal, Lunge 44 mal, Niere 16 mal, Leber 14 mal, Myocard 8 mal, Haut und Subcutis 7 mal, Peritoneum, Gehirn und Pleura je 6 mal, Nebenniere 5 mal, Knochen 4 mal, Pankreas, Muskulatur, Uterus und Harnblase je 3 mal, Milz, Ovar und Pericard je 2 mal und Hypophyse, Gelenkkapsel, Ureter und Vagina je 1 mal.

DAHME und WEISS stellten bei 8,3 % aller Mammaneubildungen Metastasen oder Recidive fest. Sie sagen: "Es wird nicht angenommen, daß die Mammatumore des Hundes weniger zu Metastasen- und Recidivbildung neigen. Das ist eine Frage der Zeit, da das durchschnittliche Lebensalter der Hunde bei 6 - 7 Jahren liegt, nach der Sektionsstatistik sogar nur bei 4 - 5 Jahren."

COTCHIN untersuchte 424 Hündinnen mit Gesäugetumoren und stellte bei 41 Metastasen fest. 21 davon waren mit einem Carcinom, 13 mit einem Sarcom und 7 mit einer malignen Mischgeschwulst behaftet.

V. SANDERSLEBEN bezeichnet Metastasen als bei der Vielzahl der Tumore außerordentlich selten. Er untersuchte 414 Mammatumore und fand 19 mal in der Lunge, 5 mal in den Nieren, 4 mal in Pleura, Endocard und Milz, 3 mal im Myocard, 2 mal in Leber und Gehirn und 1 mal im Knochen Metastasen. Er behauptet, daß Sarcome in 20 % und Carcinome in 80 % der Fälle mit Metastasenbildung einhergehen. Bei den Carcinomen unterscheidet er verschiedene Typen, von denen einige seltener, andere häufiger Metastasen bilden.

Histogenese

Zu Beginn unseres Jahrhunderts war die Ansicht noch vielfach vertreten, daß die Mischtumore der Mamma des Hundes auf eine Keimverlagerung zurückgehen (KITZ, FREESE, HORST, NIEBERLE). Doch 1932 sagt AULER, daß diese Ansicht nur noch in ganz beschränktem Sinne aufrechterhalten werden könne und bezeichnet sie als unsichere Hypothese. Er begründet die Entstehung der Mischtumore mit der Pluripotenz des Bindegewebes, die er der des embryonalen Gewebes für gleich erachtet.

Doch auch die Theorie, die besagt, daß Zwischengewebe aus Mesenchym und

epitheliale Bildungen aus Ektodermgewebe entstehen, wurde vertreten (FREESE, HORST, PITTSCHUGIN).

Dazu schrieb PITTSCHUGIN 1931, daß er eine eigenartige Umwandlung des Epithels in mesenchymale Bildungen unzweifelhaft beobachtet habe, und allmählich gewann die epitheliale Theorie Anhänger.

NIEBERLE, SCHMIDT, RIEMER und BRAEMER schreiben dabei dem Epithel nur die führende Rolle zu, d. h., daß es primär tumorös entartet und sekundär das Zwischengewebe zur Wucherung anregt. Dagegen erklärt HAMPERL alle Bestandteile der Mammamischtumore als epithelialen Ursprungs.

ERICHSEN kommt auf Grund histochemischer Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß das epitheliale Gewebe der Mammamischtumore in Schleimgewebe und echten hyalinen Knorpel umgewandelt werden kann. Daß die Epithelzellen, von denen diese Umwandlung ausgeht, Myoepithelien sind, hält er für möglich, ebenso wie COTCHIN. Die Autoren lassen dabei aber auch die Möglichkeit einer Metaplasie des Bindegewebes zu Knorpel offen, wobei COTCHIN dem Epithel die führende Rolle zuspricht. Diese lehnen DAHME und WEISS als unbewiesen und unglaubwürdig ab, indem sie darauf verweisen, daß Drüsenepithel und Bindegewebe in der Milchdrüse eine funktionelle Einheit darstellen.

Ätiologie

Vieles ist geschrieben worden über die Ätiologie der Mammatumore, doch ist man in der Tiermedizin vielfach über bloße Vermutungen nicht hinausgekommen.

Um die Jahrhundertwende wurde allgemein die Theorie vertreten, daß die Tumore der Milchdrüse des Hundes verlagerten und unverbraucht liegen gebliebenen fötalen Keimen entstammen, die eines Tages aus irgendwelchen, nicht näher definierten Gründen geschwulstartig zu wuchern beginnen (KITZ, FREESE, HORST, NIEBERLE, RIEMER).

Doch sagt KECK bereits 1908 über diese dysontogenetische Theorie, daß sie zwar von fast allen Autoren als sicher angenommen werde, daß aber ein bindender Beweis für ihre Richtigkeit fehle. Seine Debatte über die Ätiologie der Mammatumore schließt er mit der etwas vagen Feststellung: "Nur soviel scheint sicher, daß die ätiologischen Momente auf eine biologische Änderung des Zellcharakters, hervorgerufen durch äußere oder congenitale Erscheinungen zurückzuführen sind."

Der Beweis für die dysontogenetische Theorie ist nie erbracht worden, und heute wird sie von allen Autoren übereinstimmend abgelehnt (BPAEMER, DAHME und WEISS).

Traumatische Läsionen spielen nach KECK bei Geschwulstbildung der Mamma keine Rolle, während AULER Regenerationsvorgänge, verursacht durch Trauma oder chronische externe oder interne Druckreize sehr wohl für bedeutungsvoll hält.

Dagegen erachtet KECK chronische und acute Entzündungsprozesse als prädisponierende Momente für wichtig. Nach anfänglicher Zystenbildung soll sekundär eine tumorbildende Kraft einsetzen. Doch sagt er, daß solche Prozesse häufig im Anschluß an die Laktationsperiode entstehen, daß aber in der Mehrzahl der Fälle die Tumorbildung erst längere Zeit nach der Laktation einsetze, sodaß diese als ursächliches Moment dann nicht mehr in Frage komme.

SCHLOTTHAUER erkennt Entzündungsprozesse als Ursache einiger gutartiger und, bei ererbter Neigung, auch bösartiger Mammatumoren an. Er schränkt jedoch ein, daß Kühe, bei denen Mastitis häufig ist, sehr selten an malignen Neoplasmen des Euters erkranken und daß auch nicht in allen Fällen von Mastitis beim Hund Tumorbildung folge.

HUGGINS und MOULDER untersuchten die Laktationsfähigkeit bei 31 Hündinnen mit spontanen Mammatumoren, 16 trächtigen und 15 normalen Hündinnen nach Prolaktininjektion. Sie kamen zu folgenden Ergebnissen: Bei 3 Hündinnen mit Mammatumoren fiel die Laktation nach dem Absetzen der Jungen entschieden länger an als bei normalen Hündinnen. Bei der Mehrzahl der erwachsenen Hündinnen erlischt mit Entfernung der Ovarien die Fähigkeit der Mamma, Milch zu produzieren. In anderen dagegen löst Ovariectomie oder kombinierte Ovariectomie und Adrenalectomie die Fähigkeit der Milchbildung in Bezirken des Gesäuges monatelang nicht aus. Zu diesen Hündinnen zählten alle mit Mammatumoren, jene mit Scheinträchtigkeit und bestimmte andere erwachsene und äußerlich normale Hündinnen. Die beobachteten Tiere mit Mammatumoren behielten lange Zeit die Fähigkeit, nach Prolaktininjektion in Abwesenheit von Ovarien und Nebennieren Milch zu secernieren, jedoch nicht unbegrenzt. Sie erlosch ca. 5 - 9 Monate nach Ovariectomie. "Es ist nicht möglich, zu sagen, ob diese Verlängerung der Milchbildungsfähigkeit einem endokrinen Einfluß zuzuschreiben ist oder ob die Mamma nicht länger von Hormonen abhängt, aber man kann sagen, daß die Funktion der Ovarien und Nebennieren für die Erhaltung einer funktionsfähigen Brustdrüse bei manchen Hündinnen auf längere Zeit dispensierbar ist." (HUGGINS und MOULDER).

Die Involution der Milchdrüse bei Hündinnen erfolgt in begrenzten Bezirken. Die abdominalen Drüsen behalten die Fähigkeit der Milchsecernierung länger als die thoracalen; Drüsen, welche Tumore enthalten, haben sie gewöhnlich länger als andere, obwohl die Tumore selbst selten so konzentriert Milch secernieren wie die normale Mamma. Östrogeninjektion oder Östrogen- und Progesteroninjektion bewirken bei ovariectomierten und nicht mehr laktierenden Hündinnen keine Milchsekretion, obwohl der Uterus typische Reaktion zeigt (HUGGINS und MOULDER).

LYONS, CHAIKOFF und REICHERT erreichten aber durch Injektion eines von gonadotropen Hormonen freien Hypophysenvorderlappenextraktes Laktation sowohl bei kurz zuvor ovariectomierten oder hypophysectomierten Hündinnen als auch bei allen normalen Hündinnen in jedem Zyklusstadium, ganz gleich, ob diese geworfen hatten oder nicht.

ÜBERREITER vertritt die Ansicht, daß die Scheinträchtigkeit bei Hündinnen einen Einfluß auf die Entstehung von Neubildungen in der Mamma habe.

AULER schreibt kolloidalen Stoffen eine wesentliche wachstumsfördernde Wirkung zu. Er sagt: "Es ist kein Zufall, daß die Mischtumore bzw. die aus ihnen sich entwickelnden gutartigen und bösartigen Tumore in drüsigen Organen gefunden werden, in welchen lebenswichtige Kolloide gebildet werden. Beim Menschen sind es die Mischtumore der Parotis, beim Hunde die der Mamma, Schilddrüse, die Analbeuteltumore und andere." Die in diesen Drüsen gebildeten Kolloide sollen, wahrscheinlich nach qualitativer Veränderung, als wachstumsaktivierende, formative Reize wirken.

Auch Milieufaktoren hält AULER für bedeutungsvoll.

Eine Überempfindlichkeit der Milchdrüse des Hundes wurde ebenfalls als ätiologischer Faktor in Erwägung gezogen (TAPPENBECK).

SCHLOTTHAUER nimmt eine erbliche Veranlagung als wesentliche Vorbedingung für die Entwicklung von Mammatumoren an. Bei der Erwägung der verschiedenen Faktoren, die auf die Entstehung von Neoplasmen im Gesäuge einen Einfluß haben können, nimmt die Annahme einer hormonellen Störung einen breiten Raum ein.

1910 untersuchte JAEGER 3 Fälle von multipler Mammatumorbildung und schreibt dazu: "Übereinstimmend war der blastomatöse Prozeß im Anschluß an die Läufigkeitsperiode entstanden, wobei, wie ich betone, die Hündinnen, die belegt worden waren, nicht konzipiert hatten. Es ist das bei Hündinnen ein sehr seltenes Vorkommnis und Beweis genug, daß die Sexualsphäre

in ihrer Biologie irgendwie beeinträchtigt war. Da bei der Läufigkeit eine Wechselwirkung auf die Milchdrüsen stattfindet, so dürfen wir annehmen, daß die letzteren auch von Störungen in dem Stoffwechsel des Genitalapparates in Mitleidenschaft gezogen werden. Unter diesen Umständen drängt sich einem geradezu die Annahme auf, daß die multiple Tumorentwicklung in den Milchdrüsen, wie sie sich obendrein in 3 Fällen ganz gleichartig einstellte, zu jener gesteigerten bzw. gestörten Biologie in der Sexualsphäre in einem causalen Abhängigkeitsverhältnis steht."

Eine gewisse Beziehung zwischen den Ovarien und dem Auftreten von Mammatumoren erkennt SCHLOTTHAUER an, bezeichnet sie aber als entfernt.

Eierstocksveränderungen bei Hündinnen mit Geschwülsten der Milchdrüse werden des öfteren erwähnt (HUGGINS und MOULDER, BECKMANN, BRAEMER). HUGGINS und MOULDER sahen bei 4 von 31 Hündinnen mit Mammatumoren cystische Ovarien mit gegenüber der Norm doppelt so hohem Gewicht.

Nach DE VITA treten Mammablastome selten bei kastrierten Weibchen auf und vorhandene werden nach Ovariectomie kleiner oder verschwinden sogar.

SCHLOTTHAUER jedoch bezweifelt eine hemmende Wirkung der Ovariectomie auf ein fortgeschrittenes Sarcom oder Carcinom mit dem Hinweis, daß die histologische Diagnose der Tumore, die günstig auf Ovariectomie reagierten, nicht bekannt ist. Er beschreibt ein degenerierendes, verkalktes Fibrom bei einer alten, vor 10 Jahren kastrierten Hündin, läßt aber die Möglichkeit offen, daß eine kleine Geschwulst unbemerkt schon zu jener Zeit vorhanden war.

LETTOW vertritt die Ansicht, daß Mammatumore der Hündin, "die sich von einer ovariellen Störung herzuleiten scheinen", durch die Oophorectomie mit großer Wahrscheinlichkeit vermieden werden können. Die Wirkung auf schon vorhandene Mammatumore ist ihres Erachtens unbefriedigend und ohne therapeutischen Wert.

BECKMANN erklärt, niemals einen Gesäugertumor bei einer kastrierten Hündin gesehen zu haben. Seinen Beobachtungen nach werden Geschwülste der Mamma während des Östrus größer, manchmal bis zu doppelter Größe, um nach dieser Periode wieder auf ihre ursprüngliche Größe zurückzugehen.

Mehrere Autoren erwähnen das gemeinsame Auftreten von anderen Erkrankungen des generativen Systems und Mammatumoren (HUGGINS und MOULDER, TAPPENBECK, REDDEMANN).

HUGGINS und MOULDER fanden unter 31 Hündinnen mit Geschwülsten des Gesäuges eine mit Pyometra. Andere, unabhängig auftretende Tumore sahen sie oft.

Eigenartig sei der große Befall mit Euterneubildungen in denselben Jahren, die oft mit Veränderungen des Genitalapparates, besonders mit einer Endometritis cystica einhergingen, meint TAPPENBECK. Von 20 Autoblakstomen der Milchdrüse seien 7 = 35 % mit Erkrankungen des weiblichen Geschlechtskanales vergesellschaftet gewesen.

REDDEMANN führt an, daß von 33 Hündinnen mit Mammageschwülsten 21 nie und 11 seit 3 - 9 Jahren nicht mehr geworfen hätten. Nur eine Hündin sei trächtig gewesen. Ferner nennt er als pathologische Veränderungen unregelmäßige Läufigkeit in 3, eingebildete Schwangerschaft in 8 und Pyometra in 3 Fällen, einmal mit Hypoplasie der Ovarien (Bohnengröße) kombiniert, weiterhin einmal Behandlung mit Follikelhormon gegen Trächtigkeit sowie eine Stumpfpnyometra nach Hysterektomie, eine katarrhalische Mastitis und 2 Vaginaltumore. Aus diesen Fällen schließt er auf eine Störung der hormonellen Tätigkeit bei 60 % der Patienten und glaubt daher mit Sicherheit behaupten zu können, daß hormonelle Störungen mit maßgeblicher Beteiligung der Keimdrüsenhormone Mammablastome verursachen. Lediglich welches Hormon oder welche Hormone Mammageschwülste erzeugen, wie die Wirkungsweise ist und ob noch andere Ursachen in Frage kommen, bezeichnet er als nicht bekannt. REDDEMANN vertritt auch die Ansicht, daß eine echte Mastopathia cystica analog der des Menschen beim Hunde vorkomme.

Auch TAPPENBECK, BRAEMER und LETTOW vermuten hormonelle Störungen als verantwortlichen Faktor für die Entwicklung von Mammablastomen beim Hund.

DAHME und WEISS sagen hierzu: "Der Hund wird durch den Menschen von allen Haustieren am stärksten und unnatürlichsten in seinem Geschlechts- und Fortpflanzungsgeschehen und damit auch in seinem endokrinen Gefüge beeinflusst. Brunst, Trächtigkeit, Geburt und Laktation sind beim Hund häufig, im Gegensatz zu anderen Haustieren, unerwünscht und werden oft genug unterbunden. Über längere Zeitabschnitte anhaltende hormonelle Störungen werden beim Hund besonders oft beobachtet und stehen somit in gutem Einklang mit der Frequenz der Mammatumore. Auch erreichen Hunde, da sie weniger aus wirtschaftlichen Gründen gehalten werden, nicht selten ein präseniles oder seniles Alter, wobei naturgemäß die Tumorfrequenz ebenfalls ansteigen muß."

MEIER mißt der hormoneilen Stimulierung bei der Mammatumorgenese der Hündin eine große Bedeutung zu.

Nach Untersuchungen von HUGGINS und MOULDER hatten alle Hunde mit Mammatumoren, jedoch auch viele andere alte weibliche und männliche Hunde Tumore der Nebennierenrinde. Hündinnen mit Mammatumoren hatten gewöhnlich eine große Hypophyse.

Therapie

Die meisten Autoren empfehlen als Therapie bei Mammatumoren die operative Entfernung derselben (FRÖHNER, FREESE, KECK, CORDSHAGEN, AULER und WERNICKE, SCHLOTTHAUER, SILBERSIEPE und BERGE, ÜBERREITER). Dabei wird die Prognose im Allgemeinen sehr günstig gestellt (FRÖHNER, FREESE, KECK, AULER und WERNICKE).

FRÖHNER operierte vorwiegend die Tumore, die wegen ihres raschen Wachstums, ihrer weichen Beschaffenheit und ihrer Neigung zu Ulceration und Dissemination einen ausgesprochen bösartigen klinischen Charakter zeigten. Von der Operation "isolierter zum Stillstand gekommener, harter verkalkter Knoten" rät er ab, da gelegentlich eine Selbstheilung von Mammatumoren durch Verkalkung vorkomme, 90 - 95 % der von ihm operierten Fälle wurden geheilt. AULER und WERNICKE berichten von Heilung in 78 % der Fälle, Recidive sind nach KECK höchst selten.

SCHLOTTHAUER meint, daß keine Behandlung von Mammatumoren völlig befriedigend sei, glaubt jedoch, daß die chirurgische Entfernung die besten Erfolge zeitige.

ÜBERREITER nimmt dabei nicht nur die Tumore heraus, sondern in den meisten Fällen den ganzen Drüsenkomplex, meist auch die zugehörige Leiste einschließlich des Fettes und der Lymphknoten. Er sagt, daß bei rechtzeitiger radikaler Operation vielfach Dauerheilung zu erzielen sei, wenn auch ein Teil der Geschwülste sich durch besondere Bösartigkeit auszeichne, 11 Hunde mit Mammacarcinom bestrahlte er nach der Operation. Bei 7 trat Dauerheilung ein, bei 4 kam es zu Recidivbildung.

Männliche Sexualhormone zur Behandlung von Mammatumoren empfiehlt BECKMANN und erklärt, daß deren fortgesetzte Injektion kleinere Mammatumore völlig zum Verschwinden bringe, jedenfalls aber eine Umfangsverminderung bewirke. Außerdem werde durch diese Behandlung ein Zurückgehen von Asthma und Arteriosklerose und eine allgemeine Besserung des Befindens und

des Sehvermögens erreicht. Die Injektion von Testosteron zieht BECKMANN jedem operativen Eingriff vor, da er behauptet, daß sowohl die Entfernung maligner Mammatumore als auch die Kastration eine relativ hohe Todesrate habe.

Über die Hormontherapie bei Blastomen des Gesäuges sagt ÜBERREITER, daß zu ihrer Durchführung die Kontrolle der Hormonausscheidung wichtig sei, welche aber bei Tieren noch große Schwierigkeiten bereite, die überwunden werden müßten, um gezielte Hormongaben verabreichen zu können.

Die Ovariectomie hat als Therapie bei Geschwülsten der Milchdrüse des Hundes keine Erfolge gezeitigt (SCHLOTTHAUER, LETTOW).

MEIER vertritt allerdings die Ansicht, daß es bei der Hündin hormonabhängige Mammatumore wie beim Menschen gäbe und bezeichnet radikale Mammectomie sowohl der befallenen als auch der nicht befallenen Drüsenkomplexe und gleichzeitige Oophorectomie als Methode der Wahl.

Untersuchungen über die Ätiologie der Mammatumore in der Humanmedizin und im Tierexperiment

Da in der Veterinärmedizin keine exakten Untersuchungen oder experimentellen Ergebnisse über den Zusammenhang zwischen Hormonen und Tumorbildung der Milchdrüse vorliegen, ist es interessant, einen Blick auf die Forschungen der Humanmedizin zu werfen, die auf diesem Gebiete sehr umfassend sind. Wenn man auch nicht ohne Einschränkung Analogieschlüsse ziehen darf, so wird das Problem dadurch doch sehr viel gründlicher beleuchtet.

Gut- und vor allem bösartige Neubildungen der Brustdrüse gehören zu den häufigsten Geschwulsterkrankungen des Menschen, Darum hat man sich immer wieder mit ihrer Ätiologie beschäftigt, Hypothesen und Theorien aufgestellt und wieder verworfen und zahlreiche Experimente an Tieren mit Milchdrüsentumoren vorgenommen.

Eine Durchsicht der einschlägigen Literatur zeigt jedoch, daß die Ansichten weit auseinandergehen, daß die experimentell gewonnenen Ergebnisse oft wesentlich differieren und daß auch heute noch völlig entgegengesetzte Meinungen gegeneinander stehen.

Im Mittelpunkt der Untersuchungen über das Brustkrebsproblem stand meistens der Verdacht einer Mitbeteiligung von Hormonen an dieser Erkrankung. Die Tatsache, daß die Milchdrüse von Hormonen und speziell von den weiblichen Geschlechtshormonen zu Wachstum und Entwicklung angeregt wird, legte immer wieder die Vermutung nahe, es könnten diese Hormone auch an ihrem pathologischen und entarteten Wachstum Schuld, zumindest aber Anteil haben.

I. HORMONE UND MAMMATUMORE

1. Sexualhormone

Wirkung der Ovariectomie

Der erste Autor, der Ovarialfunktion und Mammakrebs in Verbindung brachte und diese Erkenntnis durch Kastration der an Mammakrebs erkrankten Patientinnen praktisch anwandte, war BEATSON. Er stellte fest, daß die Milchsekretion, obwohl zweifellos vom Nervensystem beeinflusst, weder von Nerven des autonomen noch von Nerven des spinalen Systems kontrolliert wird. Ferner fand er bemerkenswert, daß in manchen Ländern die Kühe nach dem Kalben ovariectomiert werden, um die Milchsekretion unbegrenzt zu erhalten, und er schloß, daß die Milchdrüse unter der Kontrolle der Ovarien steht.

BEATSON glaubte erkannt zu haben, daß die Veränderungen, die während der Laktation in der Milchdrüse vor sich gehen, bis zu einem gewissen Punkt mit denen in einer cancerösen Mamma fast identisch sind. Er folgerte: In beiden Fällen kommt es zu einer Zellproliferation, nur daß bei der Laktation die Zellen Vakuolen bilden, fettig degenerieren und Milch erzeugen, während sie beim Krebs ungehemmt weiterwuchern. Damit erhob sich für ihn die Frage, ob Brustkrebs mit einer ovariellen Störung in Zusammenhang gebracht werden kann und ob bei Entfernung der Ovarien die Zellproliferation zum Stillstand kommt oder die Zellen in die fettige Degeneration übergehen, die bei der Laktation beobachtet wird. Um dies zu klären, entfernte er die Ovarien bei säugenden Kaninchen und stellte fest, daß die Milchsekretion während des Säugens erhalten blieb und nach dem Absetzen aufhörte. Bei der Sektion fanden sich viele und reichliche Fettdepots um alle Organe und vor allem in der Lendengegend, woraus BEATSON den Schluß zog, daß die Milchsekretion weiterginge und die Milch, da sie nicht auf dem üblichen Weg entleert wurde, als Fett in den verschiedenen Geweben des Körpers abgelagert werde.

Er empfiehlt für inoperable Fälle von Brustkrebs die Ovariectomie bei jungen Patientinnen, um das Mammagewebe zur Atrophie bzw. fettigen Degeneration zu bringen und beschreibt einen solchen Fall. Bei einer jüngeren Frau mit ausgedehnten Mammacarcinomrecidiven wurden beide Ovarien entfernt. Das rechte schien gesund, das linke etwas cystisch. Bereits 5 Wochen nach der Operation war ein deutlicher Rückgang der Vaskularisierung und ein Kleinerwerden der Geschwulstherde zu bemerken. 4 Monate nach der Operation sah das vorher krebsige Gewebe gelb und fettig aus und 8 Monate danach wa-

ren alle Spuren der Erkrankung verschwunden.

MICHELs bezeichnet die Ansichten von BEATSON als kühne Hypothesen, "die doch gar zu sehr der Grundlage wissenschaftlicher Beweise entbehren" und meint: "Gegen die Analogie von Milchbildung und Zerfall von Carcinomzellen liegen die Einwände und Bedenken deutlich auf der Hand." Immerhin aber muß er die überraschenden Erfolge BEATSONs und einiger anderer Chirurgen (LETT, CLARKE, BOYD) in manchen Fällen von inoperablem Mammacarcinom durch Kastration zugeben und möchte, wie er sagt, die Aufmerksamkeit der deutschen Kollegen auf diese in England seit 9 Jahren geübte Behandlungsmethode lenken.

GOULD steht diesen Erfolgen jedoch sehr skeptisch gegenüber. Er meint, da nur die günstigen Fälle veröffentlicht würden, erliege man einer Täuschung durch statistische Methoden. Seine Erfahrungen mit der Oophorectomie seien absolut nicht so günstig, doch habe er nicht selten einen Stillstand der Krankheit ohne jede Operation beobachtet.

Seit dieser Zeit wurde die Kastration in der Humanmedizin immer wieder bei inoperablem Brustkrebs mit einem gewissen Erfolg vorgenommen (TREVES, TREVES und FINKBEINER, LUFT, DICZFALUSY und LAURITZEN). Im allgemeinen erzielte man Besserung bei 40 % der Frauen, bei Patientinnen vor der Menopause noch etwas mehr (TREVES und FINKBEINER, LUFT, LETT).

Während die Ovariectomie meist bei inoperablen Fällen empfohlen wird (BEATSON, LETT, CLARKE, TREVES und FINKBEINER), raten SCHINZINGER, TREVES und LUFT zu ihrer Durchführung, sobald die Diagnose "Mammacarcinom" feststeht.

TREVES und FINKBEINER lehnen die Operation bei Frauen nach der Menopause ab, erklären sie aber für noch menstruierende Patientinnen zur Methode der Wahl.

Einschränkend muß jedoch gesagt werden, daß die günstige Wirkung der Ovariectomie immer nur bei höchstens der Hälfte der Brustkrebskranken eintritt und daß man nie mehr als eine Besserung, d.h. eine Wachstumsverzögerung der Neubildungen erreichte. Wenn diese auch manchmal relativ lange anhielt, so setzte doch immer irgendwann das maligne Wachstum erneut wieder ein (MICHELs, PEARSON, LI, MACLEAN, LIPSETT und WEST), was beweist, daß Brustkrebs nur teilweise hormonabhängig ist.

Auch im Tierexperiment wurde die Wirkung der Kastration auf Mammacarcinom erprobt. 1916 bewiesen LATHROP und LOEB, daß Ovariectomie bei

Mäusen von Stämmen mit hoher Krebsbelastung das Auftreten von spontanem Mammacarcinom reduzieren kann, wenn sie vor dem Alter von 4 Monaten ausgeführt wird, Kastration in einem höheren Alter blieb ohne merkbare Wirkung (LOEB). Allerdings waren diese Ergebnisse, wie sich später herausstellte, nicht bei allen Stämmen reproduzierbar. Durch Ovariectomie konnte das Wachstum transplantierter Fibroadenome bei weiblichen Ratten verzögert werden (HUGGINS, TORRALBA und MAINZER) und ebenso das hormonabhängige Krebs, die durch cancerogene Kohlenwasserstoffe hervorgerufen worden waren (HUGGINS und YANG). Diese Verzögerung allerdings war nur von kurzer Dauer.

Gravidität und Mammatumore

Als Beweis für die causale Beteiligung der Östrogene an Neubildungen der Brustdrüse führen viele Autoren an, daß die Schwangerschaft, eine Zeit maximaler Hormonzirkulation, mit einem verstärkten Brustkrebswachstum verbunden sei (GRIBOFF) und daß Brustcarcinome in dieser Zeit besonders ungünstig verlaufen (PÖPPE und GREGL, STICH und BAUER). Auch das Fibroadenom wächst bei gleichzeitiger Gravidität besonders rasch, doch wird es nicht von allen Autoren als echter Tumor anerkannt (GUMMEL und WILDNER).

WILSON beobachtete, daß bösartiges Wachstum der Brust sehr selten ist in der Schwangerschaft. Nur 3 Fälle fand er unter 10.000 und selbst in diesen hält er für möglich, daß der Tumor vor Beginn der Gravidität bereits vorhanden war. Es dient ihm als Stütze für seine Theorie, daß Östrogene nicht causal an Brustkrebs beteiligt sind, daß dieser nicht einmal zu Zeiten höchsten Follikelhormonspiegels vermehrt in Erscheinung tritt.

Auch STICH und BAUER bestätigen, daß Schwangerschaft und Brustkrebs selten zusammentreffen und erklären es damit, daß in den Altersklassen mit häufigen Schwangerschaften Brustkrebs selten sei und umgekehrt.

Bei Mäusen werden nur solche Weibchen von Mammakrebs befallen, die trächtig waren (MÜHLBOCK).

MÜHLBOCK hält die vermehrte hormonelle Stimulierung der Milchdrüse während der Gravidität für den wesentlichen Faktor bei der Mammacarcinombildung der Maus. Indem er bei virginellen Weibchen Scheinträchtigkeit auslöste, konnte er dieselbe Tumorrare erzielen wie bei Tieren, die geboren hatten. Nun ist der Zyklus virgineller Mäuse nicht dem des Menschen vergleichbar, doch nach MÜHLBOCK finden bei der Scheinträchtigkeit der Mäuse dieselben Hormoneinwirkungen auf die Milchdrüse statt wie bei der nulliparen Frau.

So nimmt er an, daß der wesentliche Faktor für den Ursprung von Mammapnekrebs beim Menschen die hormonelle Stimulation des Wachstums der Brustdrüse ist, die bei jedem Zyklus auftritt und die nicht von einem physiologischen Sekretionsstadium gefolgt wird, sondern abrupt abbricht während der unphysiologischen Menstruation. Das würde bedeuten, daß endokrine Störungen nicht notwendigerweise bei Patienten mit Brustkrebs vorausgegangen sein müssen.

Darüber, daß mit aromatischen Kohlenwasserstoffen erzeugte Mammapnekarzine der Ratte hormonabhängig sind, besteht Einigkeit bei den Autoren, nur behaupten die einen, daß diese Carzine durch Gravidität unterdrückt würden (HUGGINS, GRAND und BRILLANTES), während ihr Wachstum nach Meinung der anderen durch Schwangerschaft beschleunigt wird (HUGGINS und YANG).

Alter und Mammapnekarzinom

Es ist eine verbreitete Erfahrung, daß die Prognose beim Mammapnekarzinom umso schlechter ist, je jünger die befallenen Frauen sind (SCHINZINGER, POPPE und GREGL, BAUER). Bereits SCHINZINGER versuchte sie dahingehend auszuwerten, daß er seine Patientinnen durch Kastration eher "alt" machte.

BAUER führt es auf die "unheilvolle Wirkung des Follikelhormons" zurück, daß bei jüngeren, noch menstruierenden Frauen Recidive und Metastasen sowie Carzinombefall der anderen Brust häufiger sind und somit die Lebenserwartung geringer ist.

Menopause und Mammapnekarzinom

GRIBOFF schreibt, daß die meisten Mammatumorfälle während der Menopause, also zu einer Zeit gestörten hormonellen Gleichgewichts auftreten und daß 5 mal so viel Frauen mit Brustkrebs eine verzögerte Menopause haben.

Nach BAUER ist der Menopausenbeginn bei brustkrebskranken Frauen wesentlich alterswärts verschoben, durchschnittlich mehr als 2 Jahre. Als Ursache nimmt er eine verlängerte und vielleicht auch intensivere Follikulinwirkung an. Carzinom- und Menopausenalter sind aber nicht identisch.

TAYLOR sagt, daß Carzine der Milchdrüse lang nach der Menopause auftreten können. Dagegen sind STICH und BAUER der Ansicht, daß das Brustcarzinom, auch wenn es häufig erst im Klimakterium zum Vorschein kommt, in seinen Erstanfängen an die Altersstufe gebunden ist.

Nach MULLIGAN treten 75 % der Fälle im 5., 6., und 7. Lebensjahrzehnt auf.

Geburtenzahl und Mammacarcinom

Bei Frauen, die nicht geboren haben, ist der Brustkrebsbefall höher (MULLIGAN). GRIBOFF legt dieser Tatsache eine endokrine Störung zugrunde, die sowohl Fortpflanzungsfähigkeit als auch Milchdrüsenkrankungen beeinflussen soll.

Zuchtweibchen von Mäusen jedoch bekommen eher und mehr Mammatumore als virginelle Weibchen (KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA).

GARDNER stellte fest, daß bei verschiedenen Stämmen, mit und ohne Mammatumorfaktor (auf den später noch eingegangen wird), Tiere, die maximal zur Zucht verwendet worden waren, immer mehr Mammatumore bekamen als östrogenbehandelte Tiere, wohingegen GRIBOFF behauptet, man könne durch Östrogengaben die Tumorraten virgineller Weibchen auf die zur Zucht verwendeten Weibchen bringen.

Das Zuchtverhalten von Mäusen eines homozygoten Inzuchtstammes zeigte keinerlei Unterschiede z.B. im Hinblick auf Wurfzahlen, Wurfgroße, Sterblichkeit der Jungen u.a. bei Mäusen, die Mammatumore entwickelten und solchen, die frei davon blieben (MURRAY).

Mastopathie und Mammacarcinom

GUMMEL und WILDNER stellen der Mastopathia chronica cystica, deren Entstehung durch Hyperöstrogenismus erwiesen ist, das benigne Fibroadenom und das benigne intracanalikuläre Papillom ätiologisch zur Seite, doch halten viele Autoren das benigne Fibroadenom wie die Mastopathia chronica cystica nur für eine hormonal bedingte Hyperplasie. Die Krebsrate ist bei Frauen mit vorhergegangener Mastopathia chronica cystica höher als bei anderen Frauen, "Offenbar wachsen beide Pflanzen auf dem gleichen Dünger, der Hyperfollikulinie begünstigt." Die der Mastopathie zugrundeliegende Hormonstörung ist der eigentliche Grund für die größere Brustkrebsgefährdung dieser Frauen und umso mehr, je intensiver und länger die gesteigerte Proliferationswirkung des Follikelhormons auf die Brustdrüse anhält (GUMMEL und WILDNER).

Zyklus und Mammacarcinom bei der Maus

BONSER verglich eine Linie von Albinomäusen mit hoher Krebsbelastung im Hinblick auf Alter, Beginn des Östrus, Zyklusdauer, Östrusdauer und Beendigung des Östrus mit einer Linie krebsresistenter Agouti-Mäuse und fand keinen nachweisbaren Unterschied zwischen beiden. Die Reaktion beider Stämme auf Östrinverabreichung war auch gleich, und wenn überhaupt ein Unterschied bestand, so reagierten die krebsresistenten Mäuse etwas stärker. Diese Befunde stehen im Gegensatz zu denen von LACASSAGNE, der Unterschiede im Zyklus fand.

Auch histologisch konnte BONSER keine Verschiedenheit des Mammagewebes bei Vertretern der beiden Stämme feststellen.

Verschiedene "hormonabhängige" Tumore und Mammacarcinom

Immer wieder wird in der Literatur als Beweis für die hormonale Genese das gleichzeitige Auftreten von Neubildungen in verschiedenen hormonabhängigen Organen erwähnt. Abnormitäten von Uterus und Ovarien (GRIBOFF), sowie Uterusmyome, Collumcarcinome und Hypophysenadenome sollen durch endokrine Einflüsse entstehen und bevorzugt mit Mammacarcinom zusammen auftreten. Tumore der Mamma, der Cervix, der Hoden, des Lymphgewebes, der Knochen und der Hypophyse wurden nach Östrogenverabreichung an Mäuse gesehen (GARDNER, GRIBOFF).

Myom, Polyp und Adenocarcinom der Gebärmutter, sowie Adenocarcinom der Brustdrüse bei der Frau können nach LIPSCHÜTZ aus endokrinen Störungen erwachsen.

Endokrine Störungen und Mammacarcinom

Auch BREITNER macht eine endokrine Störung für den Brustkrebs der Frau verantwortlich und zwar eine Störung im Hinblick auf die Menge männlicher und weiblicher Hormone. Er fordert eine genaue Testung des männlichen und weiblichen Hormonanteils und glaubt durch entsprechende Harmonisierung des Hormonspiegels die Brustkrebsentstehung vermeiden zu können.

MÜHLBOCK allerdings ist der Meinung, daß eine Störung des endokrinen Systems gar nicht notwendigerweise angenommen werden muß, sondern daß allein die hormonelle Stimulierung der Brustdrüse bei jedem Zyklus zur Entstehung eines Carcinoms genügt. Begrenzte Bezirke des Mammagewebes sollen

eine ungewöhnliche Fähigkeit haben, Östrogene zu speichern. Auf so eine lokalisierte, lange und intensive Stimulation wird die Entwicklung des Fibroadenoms zurückgeführt (GESCHICKTER, LEWIS und HARTMANN). Dieses entsteht aber bevorzugt in der Pubertät und ist nicht als eigentlicher Tumor anzusehen. Analog zu ihm entsteht bei diffuser Reaktion virginelle Hypertrophie, die ja auch mit Tumorbildung nichts zu tun hat. Ca. 10 % der Fibroadenome sollen allerdings später, meist in der Menopause, sarcomatös entarten. Doch machen die Sarcome unter den Brusttumoren des Menschen nur ca. 3 % aus (STICH und BAUER).

Auch TAYLOR ist der Ansicht, daß die Ovarialfunktion wohl wesentlich sei für chronische Mastitis und Fibroadenom, deren Entstehung auf die Jahre des Sexuallebens beschränkt ist. Für Carcinom aber, das sehr viel später auftreten könne, träge dies nicht zu. Er sagt: "Bis jetzt gibt es keinen klinischen Beweis, daß irgend eine spezifische endokrine Dysfunktion die Ursache des menschlichen Brustkrebses ist."

PUDER und WOLF untersuchten bei 28 Frauen mit Mammacarcinom Scheidenabstriche nach der Methode von Papanicolaou und Traut und fanden bei 10 Frauen, die sich seit mehr als 3 Jahren im Klimakterium befanden, Östrogene Funktion, bei den jüngeren Frauen in 12 Fällen ein Überwiegen der östrogenen Funktion in der zweiten Zyklushälfte. Nach der Operation reagierte nur noch ca. die Hälfte positiv. Die Autoren erörtern 3 Möglichkeiten: 1. daß die Östrogene für die Carcinomentstehung von Bedeutung sind 2. daß die vermehrte Östrogenbildung eine sekundäre Folge des Geschwulstwachstums ist und 3. daß es sich um eine spezifische Wirkung von Stoffen mit hormonähnlicher Wirkung handelt, die beim Zellzerfall entstehen.

HOHLWEG verlangt im Hinblick auf die große Bedeutung, die den Östrogenen bei der Entwicklung des Mammacarcinoms bei jüngeren Frauen zukomme, Rücksichtnahme auf den Östrogengehalt der Nahrung und fordert eine gründliche Untersuchung der wichtigsten Nahrungsmittel auf ihren Östrogengehalt zur Zusammenstellung einer östrogenarmen Diät.

Kalorie-Einschränkung soll bei Mäusen die Tumorrare verringern; doch diese Verringerung tritt nicht ein, wenn kastrierte Mäuse Östrogene appliziert bekommen. Daraus leiten KING, CASAS und VISSCHER die Hypothese ab, daß Kalorie-Einschränkung den Mammacarcinombefall durch Unterdrückung der endogenen Östrogenproduktion reduziert.

Auch MÜHLBOCK ist der Ansicht, daß die Ernährung und speziell Kalorie-Entzug über das endokrine System den Krebsbefall beeinflusst.

Hormonelle Beeinflußbarkeit von Mammatumoren

Bei Versuchstieren sind im Gegensatz zum Menschen einmal vorhandene Mammatumore hormonell nicht beeinflufßbar. Als einzige Ausnahme sind bis jetzt bei der Ratte durch polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe oder γ - Strahlen erzeugte Mammakrebse bekannt geworden (HUGGINS, GRAND und BRILLANTES, HUGGINS und YANG). Die Ratten hatten eine hohe spontane Tumorrare. Es wurden benigne Fibroadenome und Krebs erzeugt. Diese absolut nicht auf hormoneller Grundlage entstandenen Krebse zeigten zunächst eine hochgradige Beeinflufßbarkeit durch Hormone, die allerdings später bei einem Teil völlig verloren ging.

Beim Menschen ist ein bestimmter Prozentsatz von Mammacarcinomen hormonabhängig, d.h. diese Krebse reagieren auf eine endokrine Therapie, während andere völlig resistent sind (HUGGINS und DAO, MEYER, STRONG, BROWN, BRUCE, DOUGLAS, KLOPPER und LORAINE, LUFT, OLIVECRONA, DICZFALUSY und LAURITZEN, PEARSON, WEST, HOLLANDER und TREVES, TREVES und FINKBEINER). LUFT erklärt die Homogenität der Tiere in Bezug auf die Hormonempfindlichkeit im Gegensatz zum Menschen damit, daß man mit reinen Stämmen von Versuchstieren arbeitet, die eine hohe spontane Tumorfrequenz aufweisen, während die humanen Populationen in dieser Hinsicht äußerst heterogen sind. Ungefähr 55 - 60 % aller Brustkrebs des Menschen bezeichnet er als hormonempfindlich, das ist sehr hoch gegenüber den Angaben anderer Autoren mit 50 % (PEARSON, WEST, LI, MACLEAN und TREVES), ca. 40 % (TREVES und FINKBEINER) und 40 - 50 % (LUFT). HUGGINS und DAO behaupten, daß Mammakrebse mit funktionell reifen Zellen hormonabhängig sind, solche mit unreifen nicht und empfehlen die histologische Diagnose im Hinblick auf die Hormonabhängigkeit. Auch MEYER sagt, daß es die bösartigen Krebsformen seien, die nicht länger von Hormonen abhängen. Alle übrigen Autoren sind sich jedoch darüber einig, daß die histologische Beschaffenheit des Geschwulstgewebes keinerlei Aufschluß darüber gibt, ob der betreffende Tumor auf eine endokrine Behandlung ansprechen wird oder nicht (PEARSON, WEST, HOLLANDER und TREVES, TREVES und FINKBEINER, DICZFALUSY und LAURITZEN). Auch aus dem klinischen Bild ist hierüber keine Aussage möglich (PEARSON, WEST, HOLLANDER und TREVES).

Nur in dem einen Fall, daß bereits osteolytische Metastasen bestehen, kann man durch Östrogenverabreichung und Kontrolle der Calcium-Ausscheidung im Harn eine Hormonabhängigkeit nachweisen, da im positiven Fall eine

Verschlimmerung des Metastasenwachstums und damit ein Anstieg der Calcium-Ausscheidung eintreten wird (PEARSON, WEST, HOLLANDER und TREVES, SCHERMULY).

Durch Corticotropingaben an ovariectomierte und adrenalectomierte Patientinnen konnte nachgewiesen werden, daß kein zurückgebliebenes adrenales Gewebe bzw. accessorische Nebennieren die Hormonunabhängigkeit bedingen (STRONG, BROWN, BRUCE, DOUGLAS, KLOPPER und LORAINÉ).

Östrogenausscheidung bei Mammacarcinom

Zahlreiche Untersuchungen wurden vorgenommen, um aus der Östrogenausscheidung im Harn brustkrebskranker Frauen auf die Hormonabhängigkeit der Carcinome zu schließen, doch sie verliefen alle negativ (STRONG, BROWN, BRUCE, DOUGLAS, KLOPPER, LORAINÉ, DICZFALUSY und LAURITZEN, WILSON). Lediglich HUGGINS und DAO halten Östrogenbestimmungen im Harn für prognostisch wertvoll. Weitere Untersuchungen ergaben, daß oft Patientinnen mit hohen Östrogenwerten auch nach der Ovariectomie keine klinische Besserung aufwiesen und zu Rückfällen neigten. Andererseits konnte eine unverminderte Östrogenausscheidung gefunden werden, selbst wenn der Patient klinisch eine Remission zeigte. Bei einigen Patienten mit Recidiven konnten keine Östrogene im Harn nachgewiesen werden (DICZFALUSY und LAURITZEN).

Auch ein Vergleich der Östrogenausscheidung brustkrebskranker Frauen vor der Menopause und gesunder Frauen ergab keine Unterschiede (BREUER und NOCKE, GRIBOFF, DAO, ZIMMERMANN). Manche Autoren halten aber trotz dieser Befunde nicht für ausgeschlossen, daß vor dem Sichtbarwerden des Krebses ein Anstieg vorhanden war (GRIBOFF, ZIMMERMANN). Außerdem gäben dieselben keine Auskunft über Sekretion, Nutzbarmachung oder Zerstörung der Hormone im Körper (GRIBOFF).

CRAMER und WILDNER führen vergleichsweise an, daß die Östrogenausscheidung in Urin bei Frauen mit einer Mastopathie deutlich gesteigert war. Bei Mammatumoren erschien sie in ihren Versuchen sogar etwas erniedrigt.

ZIMMERMANN spricht die Vermutung aus, daß die Gewebe empfindlicher reagieren und bereits auf kleinste Verschiebungen des Hormongleichgewichts ansprechen, sodaß eine nachweisbar vermehrte Östrogenausscheidung gar nicht vorhanden zu sein braucht.

POPPE und GREGL unterscheiden primär östrogen- und primär androgenabhängige Brustkrebsse.

Progesteron und Mammacarcinom

Manche Autoren sehen als Ursache für eine tumorigene Wirkung von Hormonen deren kontinuierlichen Einfluß auf das Mammagewebe an (LACASSAGNE, LIPSCHÜTZ), im Gegensatz zu dem physiologischerweise alternierenden. Durch rhythmische Verabfolgung von Progesteron glaubt LIPSCHÜTZ, die tumorigene Wirkung einer kontinuierlichen Östrogenverabreichung antagonistisch durchkreuzen zu können. Er hält viele körpereigene Steroide für antitumorigene Faktoren in einem System des antitumorigenen Selbstschutzes und vertritt die Ansicht, daß "gynäkologische Geschwulstbildung" und somit auch das Mammacarcinom auf einem Versagen der Steroidhomoioastase beruht.

Dem steht die Tatsache gegenüber, daß im Zyklus virgineller Mäuse, die nicht an Mammacarcinom erkranken, nur Follikelhormon, jedoch kein Progesteron gebildet wird (MÜHLBOCK). Die Progesteronproduktion beginnt erst bei trächtigen oder scheinträchtigen Mäusen und auch erst bei diesen kommt es zur Bildung von Mammacarcinomen.

Über die Wirkungsweise des Progesterons bei der Carcinogenese sind die Meinungen geteilt. LACASSAGNE gibt an, er habe bei Mäusen mit hoher Tumorrates mit großen Dosen Progesteron den Prozentsatz der Carcinome bedeutend vermindert. An der Entwicklung eines bereits bestehenden Mammacarcinoms ändere das Hormon nichts.

Das Wachstum transplantierte Fibroadenome bei der hypophysectomierten Ratte wurde durch die alleinige Verabreichung von Progesteron beschleunigt, nicht jedoch das der Milchdrüse selbst (HUGGINS, TORRALBA und MAINZER).

Verabreichung von Progesteron an Ratten, die Ovarien besitzen, beschleunigt das Erscheinen durch cancerogene Kohlenwasserstoffe hervorgerufener Carcinome, vergrößert ihre Zahl und verstärkt die Wachstumsrate (HUGGINS und YANG).

Östrogene + Progesteron und Mammacarcinom

Viele Autoren untersuchten die Wirkung einer kombinierten Verabreichung von Östrogen und Progesteron auf die Entstehung und Weiterentwicklung von Mammatumoren, doch auch hier sind die Ergebnisse absolut nicht einheitlich. Während die einen eine Förderung des Tumorwachstums nachwiesen fanden die anderen eine Unterdrückung.

BURROWS konnte durch längere Verabreichung von Östron an männliche Mäuse keine Mammacarcinome erzeugen, doch beobachtete er solche in 2 Fällen, in denen die Tiere kastriert waren und abwechselnd mit Östron Progesteron erhalten hatten.

Bei kastrierten weiblichen Ratten wurde das Wachstum von Fibroadenomen durch Östrogene stimuliert und diese Stimulierung durch Progesteronverabreichung noch mehr forciert. Waren die Ratten hypophysectomiert, so regten Östron und Progesteron nur wenn sie kombiniert waren das Tumorstadium an (HUGGINS, TORRALBA und MAINZER).

Behandelt man kastrierte Mäuse mit Östrogen und Progesteron, um die Verhältnisse der Gravidität zu imitieren, so erhält man nach MÜHLBOCK keine Mammacarcinome.

Die wohl aufsehenerregendsten Ergebnisse veröffentlichten HUGGINS, GRAND und BRILLANTES sowie HUGGINS und YANG, denn ihnen gelang es, Mammacarcinome der Ratte, die mit cancerogenen Kohlenwasserstoffen erzeugt worden waren, durch kombinierte Östradiol- und Progesteronbehandlung zum Verschwinden zu bringen. Da Ovariectomie das Wachstum der Carcinome vorübergehend verzögerte, während dasselbe durch Progesteron erheblich beschleunigt wurde, schließen die Autoren, daß das Östradiol bei seiner biologischen Tätigkeit Progesteron von einem Beschleuniger in einen Unterdrücker verwandelt. Bei dieser hormonellen Zerstörung des Krebses wird die Milchdrüse extrem hyperplastisch und das Gewicht der Ovarien nimmt ab, HUGGINS und YANG sagen dazu: "Es scheint, als ob die Hormone in Kombination den Steroidhormonmechanismus verdrängt hätten, der von größter Bedeutung für das Leben bestimmter Mammacarcinome ist. Hormonelle Interferenz ist ein neues Prinzip in der Tilgung von Krebs."

Die Ergebnisse dieser Tierversuche wurden auch auf den Menschen übertragen und die kombinierte Verabreichung von Östrogenen und Progesteron als Prophylaktikum zur Verhinderung von Brustkrebs bezeichnet (EVERSE, WILSON) und zur Therapie des menschlichen Mammacarcinoms empfohlen.

Androgene und Mammacarcinom

Seit langem versuchte man, ausgehend von der Überzeugung, daß das Follikelhormon krebsbegünstigend wirke, durch das gegengeschlechtliche Hormon eine Hemmung des Carcinomwachstums zu erzielen. Von vielen Seiten wird die Testosteronbehandlung als Mittel der Wahl bezeichnet (LAUX, POPPE und

GREGL), besonders bei jüngeren Frauen, Manche Autoren dagegen sahen Verschlimmerung nach Androgenzufuhr und wenden diese Therapie nur an, wenn andere Methoden versagen (PEARSON, LI, MACLEAN, LIPSETT und WEST).

Auch im Tierversuch wurde die Wirkung des Testosterons erprobt und ein Geringerwerden der Tumorrates (GARDNER) bzw. eine völlige Unterdrückung des Tumorwachstums erzielt (LACASSAGNE), was LACASSAGNE mit einer ovariellen Sterilisation erklärt. Jedoch ist die Wirkung des Testosterons bei der Maus nur eine vorbeugende. Bereits vorhandene Carcinome sind nicht mehr beeinflussbar.

Im allgemeinen glaubt man, daß die günstige Wirkung der Androgene durch Beeinflussung und Hemmung der Hypophyse zustandekomme (SCHERMULY, LACASSAGNE). Doch auch eine direkte Wirkung auf die neoplastischen Zellen wird in Erwägung gezogen, da oft beobachtet wurde, daß die Hypophys-ectomie den Verlauf des Mammacarcinoms bei der Maus nicht ändert (LACASSAGNE).

Indessen spricht BAUER von der antagonistischen Wirkung der Androgene und des Follikelhormons und sieht in einer "biologischen Neutralisation der Brunststoffe" die Ursache der Hemmung des Brustkrebswachstums.

17 α -ethinyl - 19 - nor - testosteron beschleunigt das Wachstum von Mammatumoren bei der Ratte und ruft Schwangerschaftsveränderungen der Milchdrüse hervor (HUGGINS, TORRALBA und MAINZER).

Carcinogene Wirkung der Östrogene ?

Da viele Cancerogene Steroide sind, zum Teil mit östrogenen Wirkung und eine nahe chemische Verwandtschaft zu den Östrogenen besteht, wurde vermutet, daß durch einen gestörten Hormonmetabolismus aus den Östrogenen cancerogene Verbindungen entstünden (NATHANSON). Doch ein Beweis für diese Vermutung ließ sich nie erbringen. ABDERHALDEN widerlegte sie auf Grund seiner Untersuchungen und spricht dem Follikelhormon eine krebserregende Wirkung ab.

Verschiedene Autoren sprechen von der "carcinogenen" (GARDNER) bzw. "tumorigenen" (LIPSCHÜTZ) Wirkung der Östrogene, doch ist aus ihren Angaben nicht ohne weiteres zu ersehen, wie sie sich diese Wirkung vorstellen und ob sie in den Östrogenen einen kausalen oder einen accessorischen Faktor erblicken.

LACASSAGNE jedoch bezeichnet die Östrogene eindeutig als Cancerogene und als wesentlichste Ursache der Krebsentstehung und führt an, daß man Mammacarcinome erzeugen könne, indem man die Wirkung eines chemischen Cancerogens wie des Methylcholanthrens zu der des östrogenen Hormons hinzufüge. Über die Art der Wirkung sagt er: "Der Großteil der uns bekannten, für die Krebsbildung ätiologisch wichtigen Agentien übt auf die Zelle eine Art langsamer Intoxikation aus, die stufenweise zu ihrer malignen Umwandlung führt. Unter diesen Umständen versteht man, daß die morphogenen Hormone, wenn sie kontinuierlich wirken, endogene Gifte darstellen."

GRIBOFF behauptet, daß die östrogenen Steroidhormone bösartiges Wachstum bei bestimmten Stämmen und Arten inducieren können. Was die Entstehung des Krebses anbetrifft, so vertritt er die Theorie, daß physiologische Überstimulierung des Gewebes zu einer gelegentlichen Mutation der Chromosomen führt, die einen bösartigen Charakter der Zelle hervorruft.

Doch wenn man die Literatur daraufhin genau durchsieht, findet man trotz all dieser Behauptungen nirgends einen eindeutigen und unumstößlichen Beweis dafür, daß das Follikelhormon die Ursache des Brustkrebses ist und daß es allein fähig wäre, diesen hervorzurufen.

KOCH prüfte die Wirkung hochdosierter Östrogene auf Säugetiere und Vögel bei Pferd, Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Hund und Katze, bei Ratten, Mäusen, Hühnern u.a. zusammen an einigen 1.000 Tieren und konnte niemals Carcinome auslösen.

Was ist aber dann ihre doch offenbar nicht zu übersehende Rolle bei diesem Krankheitsgeschehen, und warum ist man immer wieder geneigt, ihnen eine geringere oder größere Schuld dabei zuzuschreiben ?

Die Antwort auf diese Frage gibt die Feststellung zahlreicher Autoren, daß Tumore der Mamma im allgemeinen nur in einer gut entwickelten und funktionsfähigen Drüse auftreten. Diese Entwicklung aber ist abhängig von den weiblichen Sexualhormonen, sodaß diese indirekt die Voraussetzung dafür schaffen, daß ein Tumor, wodurch auch immer bedingt, zur Entfaltung kommen kann (BITTNER, HUESBY, VISSCHER, BALL und SMITH, KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA, BUTENANDT, GRAFFI und GUMMEL, MÜHLBOCK, ABDERHALDEN).

Die meisten Autoren sind sich darüber einig, daß diese durch die Östrogene geschaffene Vorbedingung niemals zur Entstehung eines Krebses genügt, son-

dern daß andere ursächliche Faktoren nötig sind. Die Tatsache, daß Tiere verschiedener Stämme mit gleich gut entwickelter Milchdrüse eine verschiedenen hohe Tumorraten aufweisen, zwingt ja direkt zu der Annahme, daß noch andere Faktoren ursächlich beteiligt sein müssen (BITTNER, HUESBY, VISCHER, BALL und SMITH).

"Bei dem häufigen Vorkommen von Mammacarcinom bei kastrierten weiblichen Mäusen, die mit östrogenen Stoffen behandelt werden, gegenüber unbehandelten Kontrolltieren handelt es sich nur um eine Wiederherstellung der durch die Kastration herabgesetzten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Brustdrüsenkrebs auf den ursprünglichen Wert." (ABDERHALDEN)

"Die Bedeutung eines hormonalen Faktors für die Entstehung des Mammacarcinoms der Maus ist klar erwiesen. Auch Männchen können Mammacarcinome bekommen, sobald ihr Mammagewebe zur genügenden Proliferation gebracht wird, aber dies allein genügt nicht!" (KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA).

GRAFFI und GUMMEL sehen den Einfluß der Hormone auf die Krebsbildung in erster Linie als "organische Realisierungswirkung auf Tumorkieanlagen", die durch andere Noxen erzeugt wurden, an.

Auch in Bezug auf die Verhältnisse beim Menschen wird die Ansicht vertreten, daß das Follikelhormon durch seine Proliferationswirkung am Erfolgsorgan die notwendige Voraussetzung für die Entwicklung eines durch andere Krebsnoxen ausgelösten Tumors schafft (GUMMEL und WILDNER).

GRAFFI und GUMMEL bewiesen in Kombinationsversuchen mit Crotonöl, daß die Steroidhormone keine Cancerogene sind und nicht die Fähigkeit besitzen, den die Cancerogenese einleitenden, spezifischen Initialvorgang auszulösen.

Eine eindeutige Definition des Begriffes "cancerogen" stellt BUTENANDT auf und erläutert an Hand von experimentell erbrachten Beweisen, daß die Steroidhormone nicht unter diesen Begriff fallen. Er bezeichnet sie in Hinblick auf ihre Proliferationswirkung als bedingt cancerogen, eine Meinung, die auch von den meisten anderen Autoren vertreten (ABDERHALDEN, GUMMEL und WILDNER, SCHUBERT, OBRECHT) und durch die Tatsache unterstützt wird, daß die synthetischen Stilbene, die keinerlei chemische Verwandtschaft mit cancerogenen Stoffen aufweisen, in ihrer Wirkung mit den körpereigenen Östrogenen identisch sind (ABDERHALDEN, GARDNER, BUTENANDT, GRIBOFF).

Eine cancerogene Wirkung der Östrogene wird auch dadurch unglaublich, daß sehr hohe Dosen wieder ein Geringwerden der Tumorraten (KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA) bzw. eine Unterdrückung des Tumorstwachstums bedingen (HUGGINS, TORRALBA und MAINZER, NATHANSON).

Ein therapeutischer Effekt der Östrogene beim Mammacarcinom wird sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen beschrieben (HADDOW, WATKINSON und PATERSON). Besonders bei älteren Frauen nach der Menopause sollen Östrogene eine günstige Wirkung haben (LACASSAGNE, LAUX, PEARSON, WEST, HOLLANDER und TREVES, LUFT, DICZFALUSY und LAURITZEN, EVERSE). LACASSAGNE erklärt dieselbe mit der vorwiegenden Sekretion androgener Substanzen seitens der Nebenniere, die den Tumor bewirkt haben sollen.

In jüngster Zeit vertritt EVERSE, entgegen allen herkömmlichen Meinungen, die kühne Theorie, daß Langzeitbehandlung mit östrogenen Hormonen die Gefahr des Mammacarcinoms nicht zu vergrößern, sondern im Gegenteil zu verringern imstande sei. Diese Behauptung wird auch von WILSON aufgestellt und mit erheblichem Beweismaterial untermauert. Der Verfasser behandelte 304 Frauen von 40 - 70 (durchschnittlich 50,8) Jahren mit Östrogenen bis zu 27 Jahre lang (im Durchschnitt 7,8 Jahre), sodaß die Mammæ den Östrogenen insgesamt 2.387 Jahre ausgesetzt waren. 86 Patientinnen wurden hysterectomiert und ovariectomiert. Dabei erwartete er ca. 18 Krebsfälle, doch nicht ein einziger trat ein. Er sagt hierzu: "Es gibt keinen überzeugenden Beweis, daß Östrogene jemals Krebs beim Menschen induziert hätten. Trotzdem ist das Gefühl weit verbreitet, daß das Follikelhormon auf irgend eine geheimnisvolle Weise auf Brust und Endometrium carcinogen wirke trotz der Menge klinischer Beweise für das Gegenteil in der Literatur. 'Krebs hervorrufen' und 'Krebs fördern' werden oft verwirrt. Im Hinblick auf die Verbesserung der Vitalität und des Zellstoffwechsels, die durch zusätzliche Östrogene hervorgerufen wird, wird eine bestehende Geschwulst in der Brust z.B. die östrogenen Vorteile mit dem übrigen Körper teilen. Jeder daraus resultierende, vermehrte Wachstumsimpuls jedoch ist weit entfernt von einer Krebsursache."

Ferner sagt WILSON, die Krebshäufigkeit zeige bei Frauen einen konstanten Anstieg mit dem Alter, während gleichzeitig die Östrogenproduktion stetig abnehme. Er hält es für empfehlenswert, Frauen während ihres ganzen Lebens "endokrinstark" und damit "krebsarm" zu halten.

Nebenniere und Mammacarcinom

In das Problem der hormonalen Genese des Mammacarcinoms wurde sehr bald und von vielen Forschern auch die Nebenniere einbezogen.

Vor dem Auftreten von Mammakrebs bei belasteten Mäusen kommt es in den Nebennieren zu einem besonderen Degenerationsvorgang, "braune Degeneration" genannt. Bei Tieren mit niedriger Tumorrates läßt sich diese braune Degeneration durch Östrogengaben erzeugen (CRAMER und HORNING). Die Autoren schließen daraus auf eine Störung der funktionellen Beziehungen zwischen Ovarien und Nebennieren und halten diese Störung für die sichtbare Manifestation des vagen Ausdrucks "Empfänglichkeit für Mammakrebs" und für einen ätiologischen Faktor desselben. Durch Adrenalectomie konnte bei hochbelasteten Stämmen das Auftreten von Mammacarcinomen verzögert oder ganz verhindert werden. Als Möglichkeiten werden erörtert, daß die östrogenen Ovarialhormone für ihre Wirkung eine vorausgehende Umwandlung in der Nebenniere brauchen oder daß für sie die Anwesenheit der synergistischen Nebennierenhormone nötig ist.

WOOLLEY, FEKETE und LITTLE beobachteten bei Mäusen mit hoher Tumorrates trotz Kastration Stimulierung von Uterus, Vagina und Mamma sowie Adenocarcinom der Mamma. Die Nebennieren der betreffenden Tiere waren alle enorm vergrößert und hyperplastisch, teilweise sogar carcinomatös. Bei Tieren mit niedriger Tumorrates blieben diese Veränderungen aus.

Wenigstens bei der Maus kann eine Überfunktion der Nebennierenrinde Mammakrebs bedingen (HUGGINS, BERGENSTAL und CLEVELAND). LACASSAGNE sieht die cancerogene Wirkung der Nebenniere beim Menschen in der Überproduktion androgener Hormone bei Frauen mit ca. 60 Jahren.

Im Tierversuch verzögerte kombinierte Adrenalectomie und Ovariectomie das Mammatumorzwachstum mehr als Ovariectomie allein (HUGGINS, TORRALBA und MAINZER).

In der Humanmedizin hat diese Behandlungsmethode bei Brustkrebs viele Anhänger gefunden (HUGGINS und DAO, PEARSON, WEST, HOLLANDER und TREVES, MEYER, BROWN, BRUCE, DOUGLAS, KLOPPER, LORAIN und STRONG, LUFT, DICZFALUSY und LAURITZEN).

In neuerer Zeit wird statt der Adrenalectomie desöfteren die Cortisontherapie empfohlen (MEYER, NISSEN-MEYER), da sie geringere Nebenwirkungen haben und auch bei accessorigen Nebennieren zum Erfolg führen soll.

DAO erreichte bei 9 von 12 Patientinnen durch Adrenalectomie ein meßbares Zurückgehen des Tumorwachstums, sagt jedoch dazu, daß es unmöglich sei, daraus zu schließen, daß die Verminderung der Östrogene der kritische Faktor für die Besserung der Krankheit gewesen sei.

2. Hypophysenhormone

Da sowohl Keimdrüsen als auch Nebennieren in ihrer Tätigkeit mit der Hypophyse in Beziehung stehen, liegt es nahe, unter dem Aspekt einer hormonellen Mammatumorgenese auch deren Wirkung näher ins Auge zu fassen.

CRAMER und HORNING stellten fest, daß die Östrogene fast das ganze endokrine System beeinflussen und daß sie eine Hypertrophie des Hypophysenvorderlappens bewirken unter intensiver Hyperämie und massiver Kolloidansammlung. Bei kurz nach der Geburt kastrierten Mäusen kam es zu adenomatösen und hyperplastischen Veränderungen der Hypophyse und gleichzeitig damit zu ausgebreiteter Differenzierung und Überentwicklung der Milchdrüse, was als Diagnostikum für die Hypophysenveränderungen verwendet werden konnte. Mit diesen traten gleichzeitig immer auch Abnormitäten an den Nebennieren ein. Die Autoren folgern daraus, daß bei kombinierter Dysfunktion von Hypophyse und Nebennieren Stoffe, ähnlich den gonadotropen und den Gonadenhormonen secerniert würden, die sehr differenziert auf die Milchdrüse wirkten (DICKIE und WOLLEY).

Doch mehr noch als eine indirekte Wirkung der Hypophyse über andere endokrine Drüsen wurde eine direkte auf die Milchdrüse vermutet und verschiedenen Hypophysenhormonen eine Beteiligung an der Genese oder Erhaltung malignen Wachstums der Mamma zugesprochen (LACASSAGNE, PEARSON, WEST, LI, MACLEAN und TREVES, LUFT, PEARSON, LI, MACLEAN, LIPSETT und WEST, SCHERMULY, OLIVECRONA, ZIMMERMANN, GESCHICKTER, LEWIS und HARTMANN, MÜHLBOCK). Unterstützt wird diese Ansicht noch durch die Tatsache, daß bei hypophysectomierten Tieren Östrogene keine Wirkung auf die Brustdrüse haben (LEWIS, GOMEZ und TURNER, LACASSAGNE). Doch konnte man diese Wirkung erzielen durch Verabreichung eines Lipoidauszuges aus Hypophysenvorderlappen, der relativ frei von gonadotropen Hormonen war (LEWIS, GOMEZ und TURNER). Diese Tatsachen führten zu folgender Theorie: Östrogene regen in der Hypophyse die Sekretion eines "Milchgang-Wachstums-Faktors" an, während Progesteron die des mammogenen "Alveolar-Faktors" stimuliert. Die Proliferation des Bindegewebes der Brustdrüse dagegen wird nur durch Östrogene bewirkt (MIXNER und TURNER).

LACASSAGNE konnte durch Hypophysectomie bei östrogen-behandelten Mäusen trotz Fortsetzung der Behandlung Rückbildung der Mamma beobachten. Er nimmt an, daß Mammarkrebs nur indirekt durch Östrogene hervorgerufen wird und diese vermittelt der Prähypophyse wirken.

Viele Autoren vermuten einen fördernden Einfluß des Wachstumshormons (PEARSON, WEST, LI, MACLEAN und TREVES, SCHERMULY, OLIVECRONA, ZIMMERMANN), manche auch des Prolactins (SCHERMULY, OLIVECRONA) auf das Mammacarcinom.

ZIMMERMANN ist der Meinung, daß die Sexualhormone beim Problem des Mammacarcinoms überbewertet werden. Er sagt: "Man sollte das auslösende Agens nicht in den Gonaden sondern in der Hypophyse suchen und zwar in der Nachbarschaft des somatotropen Hormons STH. So kann eine durch das System Hypothalamus - Hypophyse - Nebennierenrinde bedingte Verschiebung des Hormongleichgewichts, vielleicht mit einem nur vorübergehenden Überwiegen von STH dazu führen, daß ein, wie immer gearteter, carcinogener Reiz, sagen wir zum Beispiel ein Gift wie Benzpyren, auf ein hormonell empfindlicher gewordenes Organ besonders stark einwirken kann, in dem Sinne, daß die ersten Zellen zu Krebszellen entarten."

Im Hinblick auf die fördernde Mitwirkung der Hypophyse beim Brustkrebs wird in der Humanmedizin vielfach die Hypophysectomie nach Ovariectomie und Adrenalectomie oder auch allein durchgeführt (PEARSON, LI, MACLEAN, LIPSETT und WEST, LUFT, PEARSON, WEST, LI, MACLEAN und TREVES, OLIVECRONA, DICZFALUSY und LAURITZEN).

CRAMER wendet als Therapie die Röntgenintensivbestrahlung des Hypophysenvorderlappens an, um die überschießende Produktion glandotroper Hormone zu bremsen und damit die Produktion der Sexualhormone unabhängig von deren Produktionsstätte (Ovarien oder Nebenniere) zu reduciren, welches Verfahren er jeder Art von Kastration als überlegen bezeichnet. In neuerer Zeit gewinnt auch die Implantation von radioaktivem Gold in die Hypophyse an Bedeutung (STICH und BAUER).

Bei Mäusen allerdings ist eine Hypophysectomie bei bereits vorhandenen Mammatumoren ohne therapeutischen Wert.

Die von ZONDEK bei Genitalmalignom der Frau beobachtete gesteigerte Aktivität des follikelstimulierenden Hormons wurde von CRAMER und WILDER auch beim Mammacarcinom gefunden.

Neurohormonale Störungen und Mammacarcinom

CRAMER hat über die Entstehung der Mammatumore interessante Theorien entwickelt in deren Mittelpunkt neurovegetative Dysfunktionen stehen. Hierzu schreibt er: "In der Klimax wird das Hormongleichgewicht bei einem Rückgang des Corpus-Luteum-Hormons unter dem Einfluß des Hypophysenvorderlappens mit überschießender Follikelhormonproduktion gestört, sodaß die Harmonie der Wachstumsvorgänge erstens im Stroma und zweitens im Epithel des Uterus und der Mamma verlorenght. Wir sehen also, daß die Mammatumore keine eigentlichen Tumore sind, sondern Fehlleistungen hormonaler Impulse und zwar, wie sich jetzt herausgestellt hat, unter nervöser Leitung. Da es aber im Übergang von der Mastopathie zur Entwicklung des Carcinoms keine scharfe Grenze gibt, muß man die Möglichkeit der Tumorgenese einschließlich des Carcinoms unter maßgebender Mitwirkung neurohormonaler Faktoren als erwiesen anerkennen."

Auch LAUX betont den Einfluß neurohormonaler Faktoren auf das Tumorstadium.

Umwelt und Mammatumore

Kulturelle und technisch-soziale Umweltfaktoren könnten nach LIPSCHÜTZ eine endokrine Störung bedingen, aus der eine tumorigene Situation erwächst.

Die Bedeutung von Umweltfaktoren für das Zustandekommen des Mammacarcinoms wird auch bei der Maus von vielen Untersuchern betont (KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA, MÜHLBOCK, JÖCHLE). Erwähnt werden Futter und Klima (KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA) sowie soziale Bedingungen wie Sammel- oder Einzelhaltung und Bewegung (MÜHLBOCK).

JÖCHLE konnte durch Dauerbelichtung bei weiblichen Ratten einen Daueröstrus und bei weiblichen Mäusen eine verlängerte Östrusphase hervorrufen. Das Auftreten von Mammatumoren hochbelasteter Stämme und das tumorbedingte Absterben waren gegenüber dem der Kontrolltiere verfrüht. Die Tumorfrequenz blieb unbeeinflusst. Gesteigerte Östrogensekretion und vorzeitige Erschöpfung physiologischer Reglersysteme durch Dauerstresswirkung führt der Autor als mögliche Ursachen an und meint dazu: "Die Lichtflut im Zivilisationsmilieu mit ihren möglichen Folgeerscheinungen - nervösen und endokrinen Dysregulationen mit tumoröser Entartung endokrin stimulierter Erfolgsorgane - scheint in Zukunft eingehender Beachtung wert zu sein."

II. NICHTHORMONELLE URSÄCHLICHE MOMENTE FÜR DIE MAMMA - TUMORENTSTEHUNG

Da es weder im Tierversuch noch in der Forschung am Menschen gelungen ist, zu beweisen, daß Hormone allein fähig sind, Mammakrebs zu erzeugen, sondern vielmehr zahlreiche Beweise dafür vorliegen, daß Hormone an der Erzeugung desselben nicht einmal beteiligt sind, werden noch andere Faktoren genannt, die ätiologisch für Brustkrebs von Bedeutung sein sollen.

Vererbung und Mammatumore

Der wichtigste davon ist ein genetischer Faktor, dessen Existenz zumindest beim Versuchstier von zahlreichen Untersuchern vermutet wird (BONSER, BITTNER, HUESBY, VISSCHER, BALL und SMITH, ABDERHALDEN, GARDNER, HESTON, KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA, BUTENANDT, GRIBOFF, LIPSCHÜTZ, MÜHLBOCK). Diese Vermutung wird durch viele Experimente sehr wahrscheinlich gemacht:

Krebsresistente und krebsbelastete Mäusestämme unterscheiden sich nicht in Zyklus, Zuchtgebahnen und histologischer Beschaffenheit der Tumore (BONSER, MÜHLBOCK).

Bei unbelasteten Stämmen gelingt es auch mit hohen Hormondosen nicht, Mammacarcinome zu erzeugen. Ebenso wenig ist es möglich, bei normalen Weibchen durch langdauernde Zufuhr von Follikelhormon die Spontanumorrate zu erhöhen (ABDERHALDEN, KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA, BUTENANDT, HOHLWEG, BONSER). Bei östrogenbehandelten Mäusen eines Stammes entstehen immer nur Tumore bestimmter Gewebe oder Drüsen. In dieser Hinsicht wirken die cancerogenen Hydrocarbone ganz genauso. Durch Kreuzung verschiedener Stämme kann man die Neigung zu verschiedenen hormonabhängigen Tumoren in den Hybriden vereinen (GARDNER).

Bei Ratten konnten auch nach langdauernder Zufuhr hochdosierter Follikelhormone keine derartigen Tumore erzeugt werden (KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA).

LACASSAGNE allerdings behauptet durch Östrogenverabreichung bei verschiedenen Rattenstämmen Mammatumore erhalten zu haben und weist dem genetischen Faktor nur eine untergeordnete Rolle zu. Andere Autoren stellten jedoch fest, daß diese Tumore nach Einstellen der Östrogenapplikation zurückgehen und halten sie nicht für bösartig.

Manche Forscher sehen die Rolle des genetischen Faktors in einem erblichen östrogenen Einfluß, d.h., einer Verschiedenheit der produzierten oder für die Wirkung auf die Mamma verfügbaren Östrogenmengen (BITTNER, HUESBY, VISSCHER, BALL und SMITH, HESTON) oder in einer erblichen Empfindlichkeit des Mammagewebes für spontanen Mammakrebs (BITTNER, HUESBY, VISSCHER, BALL und SMITH) bzw. in einer unterschiedlichen Reaktion der Zellen des Mammagewebes auf Östrogene (HESTON, KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA, LIPSCHÜTZ).

Die Theorie des ererbten hormonellen Einflusses wird gestützt durch Versuche, die ergaben, daß Transplantate von Ovarien eines hochbelasteten Stammes bei kastrierten Tieren einen deutlich höheren Krebsbefall bewirken als solche von Tieren eines wenig belasteten Stammes (GRIBOFF).

Auch eine erbliche Neigung zu Dysfunktionen des gesamten endokrinen Systems wird verantwortlich gemacht (CRAMER und HORNING).

Da man bei Mäusen mit genetisch reinen Stämmen arbeitet, bezeichnet es GARDNER als nicht unwahrscheinlich, daß sich zwei Menschen im Hinblick auf die erbliche Empfänglichkeit für Mammatumore mehr unterscheiden als Mäuse verschiedener Stämme, und LIPSCHÜTZ fordert in diesem Zusammenhang, daß der Arzt bei der Behandlung mit östrogenen Stoffen stets damit rechnen müsse, gefährdete Personen vor sich zu haben.

Auch beim Menschen ist ja ein genetischer Faktor vielfach vermutet worden (NATHANSON, GRIBOFF, HOHLWEG, WILSON).

LACASSAGNE erklärt ihn als erwiesen, und nach MULLIGAN ist das Mammacarcinom in 25 % der Fälle ca. 3 mal häufiger bei Verwandten von Frauen mit Brustkrebs als in der normalen Bevölkerung.

GRIBOFF meint, daß auch andere endokrine Drüsen möglicherweise auf der Basis eines ererbten hormonellen Einflusses in die hormonelle Produktion von Brustkrebs verwickelt sein können. Doch wenn der ätiologisch für Brustkrebs bedeutsame genetische Faktor über einen erblichen hormonellen Einfluß arbeitete, so bliebe das Mammacarcinom ja wiederum primär hormonell bedingt. Schon LOEB betont, daß Vererbung und innere Sekretion, die er als wesentliche Faktoren für die Entstehung von Mammacarcinom bei der Maus bezeichnet, nicht identisch sind.

Auch WOOLLEY, FEKETE und LITTLE trennen einen erblichen östrogenen Einfluß von der erblichen Empfindlichkeit für spontanen Mammakrebs, und viele Autoren sehen in der Vererbung der Carcinomanfälligkeit einen selb-

ständigen Faktor, der unabhängig von der hormonellen Situation, aber gemeinsam mit ihr und eventuell noch anderen Faktoren bei der Krebsentstehung eine Rolle spielt (LACASSAGNE, MÜHLBOCK, KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA).

Mammacarcinomfaktor (Milchfaktor) der Maus

1939 beobachtete BITTNER, daß Weibchen, die von Müttern mit hoher Tumorratesäugt wurden, einen hohen Befall mit Brusttumoren hatten, während Weibchen, säugt von Müttern mit niedriger Tumorrates, einen geringen Befall zeigten. Daraus entwickelte er die Theorie, daß ein Brustkrebs hervorrufernder Einfluß durch die Milch einer mit Krebs behafteten Mutter übertragen wird. Die Herkunft der Milch sei für die Ätiologie des Brustkrebsses mehr von Bedeutung als die genetische Konstitution. Außerdem gäbe es eine zweite Gruppe, für die diese Erklärung keinen Wert habe, denn die Krebse, die bei wenig belasteten Stämmen auftraten, hätten offensichtlich andere Ursachen und gingen auf Veränderungen zurück, die Mutationen gleichen, da sie nicht auf die Nachkommen übertragen würden.

Seither ist die Existenz dieses Milchfaktors von zahlreichen Untersuchern bestätigt worden (BITTNER, HUESBY, VISSCHER, BALL und SMITH, GARDNER, HESTON, DICKIE und WOOLLEY, KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA, LACASSAGNE, GRAFFI und GUMMEL, MÜHLBOCK),

Die meisten Forscher vertreten heute die Ansicht, daß bei der Maus zur Erzeugung eines Mammacarcinoms im wesentlichen 3 Faktoren zusammenwirken; der Milchfaktor, ein genetischer Faktor und ein hormoneller Faktor (GARDNER, KAUFMANN, MÜLLER, BUTENANDT und FRIEDRICH-FREKSA, LACASSAGNE, GRIBOFF, BUTENANDT). Östrogenbehandelte Männchen von genetisch empfänglichen Stämmen und mit dem mütterlich vermittelten Mammatumorerreger bekommen Adenocarcinome. Bei Mäusen mit genetischer Empfänglichkeit aber ohne Mammatumorfaktor treten die Tumore in fortgeschrittenem Alter auf, wachsen langsam und sind vielfach von squamösem Zelltyp (GARDNER).

HESTON schreibt, daß Verschiedenheiten in der erblichen Veranlagung die Reaktion der Zellen des Mammagewebes auf den Milchfaktor bestimmen und die Verbreitung und Übertragung des Milchfaktors beeinflussen könnten.

Von den 3 erwähnten Faktoren gibt LACASSAGNE dem hormonellen bei weitem den Vorrang.

Nach MÜHLBOCK kommt dem Milchfaktor nur die Bedeutung eines nicht essentiellen Accelerators zu.

Bei kastrierten Mäusen, in denen sich adenomatöse und hyperplastische Veränderungen der Hypophyse und Abnormitäten der Nebenniere entwickelten, kam es zu ausgebreiteter Überentwicklung der Milchdrüse, doch präcanceröse Veränderungen und Mammacarcinome traten nur bei Stämmen auf, die den Milchfaktor besaßen, bei anderen nie.

Tumore von Tieren mit Milchfaktor lassen sich histologisch nicht von anderen unterscheiden (MÜHLBOCK).

GRIBOFF hat die Vermutung ausgesprochen, daß auch beim Menschen ein Milchfaktor vorkommen könne, was aber von anderer Seite bestritten wird (MÜHLBOCK).

Laktation und Mammacarcinom

Von verschiedener Seite wurde ein Einfluß der Laktation auf die Genese des Mammacarcinoms erwähnt. MÜHLBOCK schreibt ihr einen deutlich verzögernden Effekt zu.

GRIBOFF meint, die Laktation sei als Zeit maximaler Hormonzirkulation mit einem verstärkten Brustkrebswachstum verbunden.

Nach der Beobachtung von WILSON aber tritt Mammacarcinom während der Laktation äußerst selten auf.

NATHANSON stellte Untersuchungen darüber an, ob frühes Entwöhnen des Säuglings einen Einfluß auf Brustkrebs habe und fand, daß 72 % der Betroffenen mindestens 6 Monate stillten. Eine geringe Anzahl der Patientinnen stillte wegen Milchmangels nicht.

Mastitis und Mammacarcinom

Stagnation der Milch ist nach EWING der zentrale Faktor bei der Entstehung von Brustkrebs und wird auch von MULLIGAN als mögliche Ursache in Betracht gezogen. Die Mammacarcinome, die bei Mäusen von MURRAY und LACASAGNE nach Östrogengaben auftraten, führt EWING auf die dabei ebenfalls immer auftretende Stagnation von Milch zurück und schließt sich hinsichtlich der hormonellen Genese der Meinung TAYLORS an, indem er sagt, daß ein hormoneller Ursprung des Brustkrebses beim Menschen unbewiesen sei und

nicht behauptet werden könne. Die Hauptursache sei chronisch produktive Mastitis, die einen bemerkenswerten erblichen Charakter trage. So sieht EWING den wesentlichen ätiologischen Faktor in der inneren Beschaffenheit der Brust selbst, mehr oder weniger beeinflusst von hormonalen, nervösen und lokalen Bedingungen.

Chronische Mastitis, die mit der Sekretion der Ovarien zusammenhängen soll, hatte schon LETT 1905 als möglicherweise ursächlich beteiligt angeführt.

Nach GRIBOFF tritt Brustkrebs 5 mal mehr nach chronisch cystischer Mastitis auf, die durch eine Störung des hormonellen Gleichgewichts bedingt sein soll.

Cancerogene und Mammacarcinom

Cancerogene Kohlenwasserstoffe rufen bei genetisch belasteten Mäusen genauso selectiv Mammacarcinome hervor wie Östrogene (GARDNER).

Bei Ratten konnte man mit einer einzigen Fütterung solcher cancerogener Stoffe Mammatumorstadium auslösen (HUGGINS, GRAND und BRILLANTES, HUGGINS und YANG). Ebenso selectiv auf das Mammagewebe wirkte eine einmalige Bestrahlung mit γ - Strahlen (HUGGINS und YANG) bei Ratten, die häufig spontan Mammatumore bekommen.

Traumen und Mammacarcinom

Eine mechanische Wachstumsstimulierung an Stelle der chemischen beim Mammacarcinom der Maus hält LOEB für möglich. Heute wird Trauma als brustkrebsregender Faktor abgelehnt (EWING).

Mikroorganismen und Mammacarcinom

An die Möglichkeit eines Mikroorganismus als Brustkrebserreger dachte man zu Anfang des Jahrhunderts (LOEB) und heute ist die Beteiligung eines solchen im Rahmen der Virologie wieder in den Bereich des Möglichen gerückt (MULLIGAN).

Interessant sind in diesem Zusammenhang die Forschungen von MAYR, bei denen sich herausstellte, daß sehr viele Virusarten, besonders bei heterologen Wirten, tumorerzeugende Wirkung haben, daß aber meistens in den Tumoren die Viren nicht mehr nachweisbar sind. Es ist verfrüht und nicht gerechtfertigt, auf Grund dieser Tatsache die Viren als die Krebserreger anzusehen, doch scheint dieser Forschungszweig auch im Hinblick auf das Krebsproblem einer besonderen Beachtung wert zu sein.

Überblickt man die zahlreiche Literatur, so ist auffallend, daß immer wieder ein Zusammenhang zwischen Zyklusgeschehen und Mammatumorbildung vermutet wird. Namentlich die Untersuchungen in der Humanmedizin und im Tierexperiment sind mannigfacher Art.

In der Tiermedizin dagegen sind nur wenige, vorzugsweise am Hund erhobene Befunde bekannt geworden. Dies liegt einmal daran, daß beim Hund nicht wie bei der Ratte oder Maus genetisch einheitliche Stämme gezüchtet werden und daß experimentelle Versuche in dieser Sicht zu langwierig wären.

Andererseits ist eine Kontrolle der Hormonausscheidung, wie sie beim Menschen vorgenommen wird, beim Hund bisher nicht erarbeitet worden, sodaß man auf klinische Befunde angewiesen ist.

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob Störungen im generativen Geschehen bei Hündinnen mit Mammatumoren vermehrt beobachtet werden können, ob das Wachstum der Mammatumore von solchen Störungen abhängig ist oder ob hier bestimmte Zusammenhänge erkennbar sind.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

MATERIAL UND METHODIK

In der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik der Universität München wurden in einem Zeitraum von 5 Jahren (1957 - 1961) 209 Hündinnen wegen Mammatumoren stationär behandelt. Die histologische Aufarbeitung und Diagnostik der Mammatumore wurde im Pathologischen Institut der tierärztlichen Fakultät (Leiter: Professor Dr. Sedlmeier) vorgenommen.

Das Patientenmaterial setzt sich aus Hündinnen der verschiedensten Rassen zusammen, wobei die Zahlen der in der Klinik vorgestellten Tiere mit denen der polizeilich in München gemeldeten in Beziehung gesetzt wurden (Tab. I), um festzustellen, ob die Rasse auf die Tumorfrequenz einen Einfluß hat. Das Alter der ausgewerteten Tiere ist in der Tabelle I mitangeführt.

Die klinischen Daten sowie die histologischen Befunde wurden aus der Patientenkartei ausgezogen und dienten als Unterlage der folgenden Untersuchungen.

Im Sommer 1962 erfolgte eine Befragung der Besitzer dieser Tiere entweder auf schriftlichem Wege oder, soweit dies möglich war, durch persönliches Aufsuchen. Dabei wurde besonders darauf geachtet, Angaben über Recidivbildung, Zyklus, evtl. stattgehabte Graviditäten, Genitalerkrankungen und Todesursache zu erhalten.

Tab. I: ALTER UND RASSEZUGEHÖRIGKEIT

Rasse:	1	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Gesamt- zahl der Patienten	Gesamt- zahl der gemelde- ten Hunde
Dackel	2		5	3	11	5	17	10	4	8	1	2		68	7292
Schäferhund		1	1	1	1	5	20	8	4	4				45	9464
Terrier					1	5	3	2	5	4	1			21	4251
Fox-T.					1	2	2	1	3	1	1				
Airedale						2	1			1	1				
Scotch-T.											2				
Welsh-T.							1								
Tibet-T.										1					
Terr.-Bast.									1						
Spaniel				1	5	1	4	2	1					14	327
Boxer					3	2	2	3	2					12	954
Schnauzer						1	2	2			2	3		10	2950
Spitz					1	1	1	2	2	1				8	2788
D.-Kurzh.						1	1				1			3	
Setter					1				1					2	253
Wachtel		1		1										2	177
Collie								1	1					2	174
Chow-Chow					1						1			2	342
Pudel								1		1				2	1415
Dobermann								2						2	69
Pinscher									1			1		2	1860
Berner															
Sennenhd.								1						1	27
Dogge	1													1	92
Griffon												1		1	
Rottweiler								1						1	149
D. Drahth.										1				1	29
Barsoi									1					1	
Afghane												1		1	
Pointer										1				1	
	1	2	2	6	9	22	23	56	33	22	21	9	3	209	32613

ERGEBNISSE

Die Auswertung der klinischen Daten und histologischen Befunde zeigt zunächst, daß die Entstehung von Mammatumoren vom Alter der Patienten mitabhängig ist.

Wie aus Tabelle II ersichtlich, nimmt die Häufigkeit der Neubildungen bis zum 10. Lebensjahr ständig zu. Darüber hinaus sind sichere Angaben nicht mehr möglich, da die durchschnittliche Lebenserwartung der Hunde im hiesigen Einzugsgebiet (Unfälle ausgeschlossen) mit 9 - 10 Jahren angenommen werden kann. Die Altersverteilung ist statistisch nicht genau zu erfassen.

Unterteilt man die Tumore an Hand der histologischen Befunde in reife und unreife Neubildungen nach der Einteilung von BORST, so zeigt sich, daß das Durchschnittsalter der Hündinnen mit reifen Neubildungen bei 9,3, das der Hündinnen mit unreifen Neubildungen bei 10,4 Jahren liegt.

Histologische Klassifikation der Tumore

Von 209 Geschwülsten der Mamma waren 90 rein epithelialer, 41 rein mesenchymaler und 78 gemischter Natur. Auffällig ist der große Anteil rein epithelialer Neubildungen mit größtenteils bösartigem Charakter. Das Verhältnis reif : unreif betrug bei der Gesamtzahl der Tumore 45 : 164, bei den epithelialen 14 : 76, bei den mesenchymalen 8 : 33 und bei den Mischtumoren 23 : 55. Das bedeutet, daß 78,5 % der Mammatumore bei den untersuchten Hündinnen bösartig waren, woran die epithelialen Tumore mit 36,4 % den größten Anteil hatten, gegenüber 15,8 % bei den mesenchymalen Neubildungen und 26,3 % bei den Mischtumoren.

Tabelle II

	Alter															Gesamt
Tumore:	1	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15			
<u>Reife Epithel-</u>																
<u>geschwülste:</u>																
Adenome					2	4	2			1					9	
Cystadenome				1			1	2				1			5	
<u>Reife Binde-sub-</u>																
<u>stanzgesch.:</u>																
Chondrome									1						1	
Myxome											1				1	
Osteochondrome					1	1	1		1						4	
Osteome										1					1	
Fibrome												1			1	
<u>Reife Misch-</u>																
<u>geschwülste:</u>																
	1		1	1	2	6	2	5	3		2				23	
	1		1	2	3	9	8	9	5	1	5	1			45	
<u>Unreife Epithel-</u>																
<u>geschwülste:</u>																
Carcinome					3	3	4	4	7	3	4	3	1		32	
Adenocarcinome	1	1	1	1	2		3	18	6	8	1	1	1		44	
<u>Unreife Binde-sub-</u>																
<u>stanzgeschw.:</u>																
Spindelzellsarcome											1				1	
Sarcome (ohne nähe-																
re Differenzierung)					1		3	1							5	
Myxosarcome									1			1	1		3	
Osteosarcome								2			2				4	
Fibrosarcome					1	3	4	1	1	1					11	
Chondrofibrosarcome							1								1	
Osteochondrosarcome							1	1	2	2					6	
Melanosarcome									1						1	
Chondrosarcome								1							1	
<u>Unreife Misch-</u>																
<u>geschwülste:</u>																
	1		3	2	6	4	13	9	7	7	3				55	
	2	1	4	6	13	15	47	28	21	16	8	3			164	
Gesamt	1	2	2	6	9	22	23	56	33	22	21	9	3		209	

Einige Patientenbesitzer waren für die Befragung nicht mehr erreichbar, andere konnten oder wollten über ihre Tiere keine Auskunft mehr geben, sodaß 70 der 209 erfaßten Fälle in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt werden können.

Zyklusdaten der Hündinnen mit Mammatumoren

a) Bei regelmäßigem Zyklusgeschehen

Auf Grund der Befragung im Sommer 1962 konnte ermittelt werden, daß von den 139 auswertbaren Patienten mit Mammatumoren 95 (= 68,3 %) vor und nach der Operation keine Störungen oder Abnormitäten des Zyklus zeigten. Das Alter dieser Patienten und der histologische Befund der entfernten Tumore sind in der Tabelle III zusammengefaßt. Das durchschnittliche Alter dieser Tiere bei der Durchführung der Operation betrug 10,25 Jahre.

b) Bei unregelmäßigem Zyklusgeschehen

Als Störungen im Zyklusablauf wurden Unregelmäßigkeiten in den Läufigkeitsintervallen (5 Fälle) sowie verlängerte Intervalle mit nur einem Zyklus im Jahr (8 Fälle) beobachtet, Eine Hündin zeigte nur sehr schwache Brunstsymptome.

Verlängertes Brunstgeschehen wurde bei 3 Patientinnen vermerkt, Nach der Mammatumoreroperation wurden 3 Hündinnen, die vorher einen 9-monatigen Zyklus gezeigt hatten, in 6-monatigen Intervallen läufig.

Das durchschnittliche Alter der Hündinnen mit Zyklusstörungen betrug zum Zeitpunkt der Operation 9, 7 Jahre.

Altersverteilung und histologische Klassifikation der Tumore zeigt Tabelle IV:

	Alter								
Tumore	7	8	9	10	11	12	13	14	Gesamt
<u>Reife Epithelgeschwülste:</u>									
Adenome		1							1
Cystadenome				1					1
<u>Reife Binde-substanzgeschw.:</u>									
Osteochondrome	1	1							2
<u>Reife Mischgeschwülste:</u>		1			1				2
	1	3		1	1				6
<u>Unreife Epithelgeschwülste:</u>									
Carcinome	1	2			1		1	1	6
Adenocarcinome		1			1				2
<u>Unreife Binde-substanzgeschw.:</u>									
Sarcome				1					1
Osteosarcome							1		1
<u>Unreife Mischgeschwülste:</u>		2		1			1		4
	1	5		2	2		3	1	14
Gesamt :	2	8		3	3		3	1	20

c) Bei Gravidität und Geburt

Eine Hündin, die im Alter von 10 Jahren wegen eines Adenofibroms der Mamma operiert worden war, wurde nach 2 Jahren gedeckt. Sie trug normal aus und warf 2 Welpen. Im selben Jahr trat ein Mammatumorecidiu auf, das wiederum operativ entfernt wurde. Ein paar Monate später mußte die Hündin wegen Lungenmetastasen eingeschläfert werden.

Bei den übrigen Patientinnen wurde von den Besitzern darauf geachtet, daß wegen des fortgeschrittenen Alters und der vorausgegangenen Tumoroperation keine Gravidität zustandekam. Trotz vorhandenen Tumors (Maligner Misch-tumor) warf eine 6-jährige Hündin 2 Welpen und säugte sie ohne Störung der Laktation.

Geburtenzahl und Mammatumore

Von den insgesamt 139 Hündinnen hatten 79 = 56,8 % nie geboren; 58 Hündinnen = 41,7 % hatten geboren. Bei 2 Hündinnen konnten wegen Besitzerwechsels keine genauen Angaben erhalten werden.

Die Anzahl der Geburten war bei den 58 Hündinnen wie folgt verteilt:

Tabelle V.

Zahl der Geburten:	1	2	3	4	5
Zahl der Hündinnen:	29	10	5	4	3

Weitere 3 Hündinnen hatten regelmäßig jedes Jahr geworfen.

Bei 4 wurde die Anzahl der Geburten nicht angegeben.

Die Zeitspanne zwischen der letzten Geburt und dem Auftreten von Mammatumoren erstreckte sich von 8 Wochen bis zu 10 Jahren.

d) Genitallerkrankungen

Der Diagnose des Pyometra - Endometritis - Komplexes werden in der vorliegenden Arbeit die Angaben von RIECK zugrundegelegt. Demnach werden die sog. typische Pyometra und die Involutionsform von der Endometritis chronica als Endzustand einer Pyometra getrennt besprochen.

6 Hündinnen hatten Mammatumore und Pyometra, 5 Hündinnen Mammatumore und Endometritis zu gleicher Zeit. Nach der Mammatumoroperation bildete

sich bei 2 Patientinnen nach 1 und 4 Monaten eine Endometritis, 3 Patientinnen waren 1, 3 und 5 Jahre vor der Entstehung eines Mammatumors wegen einer Pyometra hysterectomiert, nicht aber ovariectomiert worden.

Das Alter der betreffenden Hündinnen und die histologische Diagnose der Tumore, die gleichzeitig mit Pyometra oder Endometritis auftraten, ist aus den Tabellen VI und VII ersichtlich.

Das Durchschnittsalter betrug 10,1 Jahre.

Tab. VI: Hündinnen mit Pyometra

	Alter									
Tumore:	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Gesamt
<u>Reife Epithelgeschwülste:</u>										
Adenome					1					1
<u>Reife Mischgeschwülste:</u>		1		1						2
		1		1	1					3
<u>Unreife Epithelgeschwülste:</u>										
Carcinome									1	1
Adenocarcinome						1				1
<u>Unreife Mischgeschwülste:</u>								1		1
						1		1	1	3
Gesamt:		1		1	1	1		1	1	6

Tabelle VII: Hündinnen mit Endometritis

	Alter										
Tumore:	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Gesamt	
<u>Reife Binde substanzgeschw.:</u>											
Chondrome							1			1	
Osteochondrome	1									1	
	1						1			2	
<u>Unreife Epithelgeschwülste:</u>											
Carcinome								1		1	
Adenocarcinome									1	1	
<u>Unreife Mischgeschwülste:</u>								1		1	
								2	1	3	
Gesamt:	1						1	2	1	5	

e) Mammatumorbildung bei ovariectomierten Hündinnen

Bei 7 Hündinnen entwickelten sich nach der Ovariectomie Mammatumore, bei 3 Hündinnen Mammatumorrecedive eines vor der Ovariectomie bzw. gleichzeitig damit entfernten Tumors.

Tabelle VIII zeigt, in welcher Zeit nach der Kastration die Tumore bzw. Recidive oder Metastasen aufgetreten sind.

Tab. VIII

		Alter											Tumore:
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Fall 1	T				o	R							Ca.
Fall 2											oT	R	Ca.
Fall 3										o		T	U. M.
Fall 4										oT	R		Ochs.
Fall 5									o	T	RM		Ochs.
Fall 6						o	T MR						R. M.
Fall 7								oT					U. M.
Fall 8					T			R	o	R	R		A. -Ca.
Fall 9					o				T				U. M.
Fall 10								o		T			Ca.

Zeichenerklärung:

o	= ovariectomiert
T	= Tumor
R	= Recidiv
M	= Metastasen
Ca.	= Carcinom
U. M.	= Unreife Mischgeschwulst
Ochs	= Osteochondrosarcom
R. M.	= Reife Mischgeschwulst
A. -Ca.	= Adenocarcinom

Das Zyklusgeschehen bei Hündinnen mit und ohne Tumorrecidiven

Von den 139 Tumorpacienten kamen 14 Tiere in sehr schlechtem Allgemeinzustand in die Klinik und starben kurz nach der Operation. Sie hatten zum Teil zahlreiche Metastasen in inneren Organen (8 Fälle) oder zusätzlich Endometritis (2 Fälle) oder Mastitis (2 Fälle).

8 Hündinnen wurden wegen ihres hoffnungslosen Zustandes als inoperabel eingeschläfert, darunter 2 mit Mastitis und eine mit Urämie, die übrigen wegen ausgebreiteter Metastasierung.

Von 117 Tumorpacienten traten im Anschluß an die operative Entfernung der Neubildungen bei 54 keine Recidive mehr auf. Von diesen Tieren hatten 40 einen normalen Zyklus. Unregelmäßigkeiten zeigten 6, Genitalerkrankungen (Pyometra - Endometritis - Komplex) 8 Tiere.

Dagegen konnten bei 63 der 117 Hündinnen Tumorrezidive bzw. Spätmetastasen beobachtet werden, Von diesen Patienten zeigten 41 einen normalen Zyklusablauf, Unregelmäßigkeiten konnten bei 11. Genitalerkrankungen ebenfalls bei 11 Hündinnen eruiert werden,

Eine prozentuale Aufgliederung dieser Befunde ist in Tabelle IX dargelegt,

Tabelle IX

	Patienten ohne Recidive	Patienten mit Recidiven
	46,2 %	53,8 %
davon normal häufig	74,1 %	65,1 %
unregelmäßig häufig	11,1 %	17,45 %
Genitalerkrankungen	14,8 %	17,45 %

Von den 54 recidivfreien Hündinnen lebten am Tag der Erhebung noch 15.

Die Operation dieser Tiere lag	3 mal	3 1/2 Jahre
	1 mal	2 1/2 Jahre
	2 mal	2 Jahre
	2 mal	1 3/4 Jahre
	2 mal	1 1/4 Jahre
	5 mal	1 Jahr
und	3 mal	10 Monate zurück.

Von den restlichen 36 Patienten starben 18 an Erkrankungen oder durch Unfälle nach durchschnittlich 0,6 Jahren (1 - 16 Monate). 5 an Altersschwäche nach durchschnittlich 1 1/2 Jahren (8 Monate bis 3 Jahre) und 13 wurden nach durchschnittlich 1 1/2 Jahren (1/2 bis 4 Jahre) wegen Erkrankungen oder Altersschwäche eingeschläfert.

Von 63 Patienten, die Recidive oder Spätmetastasen bekamen, lebten am Tag der Erhebung noch 13. In diesen Fällen lag die Operation

	1 mal	6 Jahre
	2 mal	5 Jahre
	1 mal	4 Jahre
	2 mal	3 Jahre
	3 mal	2 Jahre
	1 mal	1 3/4 Jahre
	2 mal	1 1/2 Jahre
und	1 mal	1 Jahr zurück.

13 Hündinnen starben nach durchschnittlich 14 Monaten (3 Monate bis 3 1/4 Jahre), davon 6 an den Recidiven; 37 wurden nach durchschnittlich 1,2 Jahren eingeschläfert (1 Monat bis 8 Jahre), 26 wegen der Recidive.

Bei recidivfreien Hündinnen betrug das durchschnittlich erreichte Lebensalter 12,1 Jahre, wohingegen Patienten, bei denen Recidive auftraten, durchschnittlich 11,5 Jahre alt wurden.

DISKUSSION

Im Zeitraum von 5 Jahren wurden hier an der Klinik 209 Hündinnen wegen Mammatumoren vorgestellt.

Im Gegensatz zu den Angaben von AULER und WERNICKE, NIEBERLE sowie DOBBERSTEIN und MATTHIAS konnte eine deutliche Rassedisposition beobachtet werden.

Bei Bezugnahme auf den prozentualen Anteil der einzelnen Rassen an der hiesigen Hundepopulation fällt auf, daß der Spaniel mit ca. 44 % weitaus am meisten zur Bildung von Mammatumoren neigt. In großem Abstand folgen erst Boxer mit 13 % und Dackel mit 10 %, Schäferhunde, die so häufig mit Mammatumoren in die Sprechstunde kommen, sind mit ca. 5 % nicht anfälliger als Terrier. Auffallend selten sind Mammatumore beim Pudel.

Ein Vergleich mit Angaben aus der Literatur über die Tumoranfälligkeit der einzelnen Rassen ist nicht möglich, da nirgends angegeben ist, wie häufig diese Rassen in den verschiedenen Einzugsgebieten zur Zeit der Untersuchung gehalten wurden.

Im eigenen Material sollte überprüft werden, inwieweit bei der Hündin ein Zusammenhang zwischen Tumorwachstum und generativem Geschehen besteht.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von MAYR, AULER und WERNICKE, NIEBERLE, DOBBERSTEIN, RIEMER, DOBBERSTEIN und MATTHIAS, TAPPENBECK, BRAEMER, V. SANDERSLEBEN und KRONBERGER überwiegen bei den 209 ausgewerteten Fällen mit 78,5 % die bösartigen Neubildungen, und der Anteil rein epithelialer Tumore ist mit 43,1 % relativ hoch.

Da sich bei genauer Nachprüfung herausstellte, daß mehr als die Hälfte der Hündinnen, die nach der Operation aus der Klinik entlassen worden waren, Recidive bekamen, kann die in der Literatur vielfach vertretene Meinung, daß Mammatumore der Hündin wenig zu Recidiven neigen, nicht bestätigt werden.

Es ist auffallend, daß bei der Mehrzahl der Patienten, ob mit gutartigen oder mit bösartigen Geschwülsten, weder vor noch nach der Operation Störungen im Zyklusgeschehen beobachtet werden konnten. Dies widerspricht der Auffassung, daß die Sexogene einen eindeutig positiven Einfluß auf die Tumorbildung haben, der besonders den Östrogenen vielfach zugeschrieben wurde.

Obwohl bei der Hündin mit zunehmendem Alter Genitalerkrankungen (Pyometra - Endometritis) häufiger in Erscheinung treten und auch gewisse präsenile oder senile Subfunktionszustände der Gonaden beobachtet werden können, besteht hier allem Anschein nach keine direkte Beziehung zur Tumorbildung. Bei unregelmäßigem Zyklus scheint die Tendenz der Tumore zur Bösartigkeit sogar etwas geringer zu sein als bei regelmäßigem Zyklusgeschehen.

Jeder Östrus + Metöstrus wird bei der Hündin von einem länger dauernden Anöstrus abgelöst. Die den Zyklus peripher steuernden Sexogene werden dementsprechend nur sporadisch in größerem Umfange gebildet. Aus diesem Grunde kennen wir bei der Hündin den Zustand der sog. Scheinträchtigkeit. Im Metöstrus wird die Bildung von Östrogenen und Gestagenen nicht durch einen neu anlaufenden Zyklus gebremst. So muß angenommen werden, daß mit Erlöschen der Aktivität der Corpora lutea am Ende des Metöstrus analog wie beim Geburtsvorgang über den Hypophysenvorderlappen (Prolaktin) die Milchsekretion in Gang gesetzt wird.

Auffallend ist die in der Literatur sowie in Laienkreisen immer wieder vertretene Meinung, daß die sogenannte Scheinträchtigkeit der Hündin die Bildung von Tumoren begünstige. Allem Anschein nach handelt es sich aber lediglich darum, daß die durch die Östrogene bedingte Proliferation des Mammagewebes das Wachstum vorhandener Tumorzellen auf Grund der besseren Durchblutung u. s. w. fördert. In keinem der Fälle konnte bei genauer Rückfrage der Beginn der Tumorbildung während einer Laktationsperiode nachgewiesen werden. Inwieweit hierbei allerdings die Angaben der Besitzer verwertet werden können, erscheint fraglich, da ein rasches Tumorstadium auffallend, das Auftreten der ersten Tumorzellen aber nicht nachweisbar ist.

Diese Beobachtung deckt sich aber auch mit den Erfahrungen aus der Humanmedizin, die besagen, daß Mammatumorentstehung während der Gravidität oder Laktation, wenn sie überhaupt vorkommt, äußerst selten ist.

Bestimmte Störungen im Zyklusgeschehen, wie zum Beispiel eine Ovarialinsuffizienz, können durch unterschwellige Östrogenbildung, deren Höhe den Rückkoppelungsmechanismus nicht mehr in Gang setzt, einen länger dauernden Östrogenreiz darstellen. Aber auch in diesen Fällen konnte eine häufigere Tumorbildung nicht beobachtet werden. Insgesamt konnten in diese Gruppe gehörend nur 20 Patienten ermittelt werden. Da die Ovarialinsuffizienz in der Regel keine deutlichen klinischen Symptome verursacht, sind Angaben über die Häufigkeit derartiger Störungen in der gesamten Hundepopulation des Einzugsgebietes nicht zu erhalten. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann angenommen werden, daß bei Hündinnen in fortgeschrittenem Alter weit häufiger, als dies in der Sprechstunde deutlich wird, eine derartige Ovarialinsuffizienz vorkommt. Allem Anschein nach haben aber derartige Störungen im Zyklus keine tumorfördernde Wirkung, da die Zahl der beobachteten Fälle relativ gering ist.

Für diese Annahme sprechen auch die Befunde an ovariectomierten Hündinnen. Von insgesamt 10 beobachteten Fällen zeigten 7 nach 2 Monaten bis fast 5 Jahren Tumorbildung, bzw. 3 nach Tumoroperation und Ovariectomie Recidivbildung. Mit einer Ausnahme waren diese Tumore alle bösartig.

Auch MULLIGAN beschreibt Mammatumorentstehung bei 8-3 Monate bis 4 Jahre vorher kastrierten Hündinnen.

Dies beweist, daß Ovariectomie als therapeutische Maßnahme bei Mammatumoren der Hündin wohl kaum von Bedeutung ist. Von insgesamt 11 Tumorpatienten, die wegen einer Pyometra oder Endometritis gleichzeitig operiert worden waren, hatten 5 gutartige und 6 bösartige Neubildungen. Die kleine Zahl sowie das geringe Vorkommen von Mammatumoren bei vorliegenden Genitalerkrankungen gestatten keine statistische Berechnung.

Von insgesamt 1013 im gleichen Zeitraum wegen Pyometra - Endometritis operierten Hündinnen konnten nur bei 11 gleichzeitig Tumore im Gesäuge festgestellt werden, das sind 1,1 %.

Die in Laienkreisen weit verbreitete Ansicht, daß Hündinnen, die ein- oder mehrmals geboren haben, weniger zur Tumorbildung der Mamma neigen, kann nicht bestätigt werden. Von den insgesamt 139 Hündinnen hatten 58 geboren. Das sind relativ viele, da bei der Mehrzahl der in der Großstadt gehaltenen Hündinnen Gravidität und Geburt unerwünscht sind und unterbunden werden. Der Zeitraum zwischen Geburt und Tumorbildung schwankte von 8 Wochen bis zu 10 Jahren (Tab. V).

Von den 9 Hündinnen, deren Mammatumore KECK beschrieb, hatten 7 Hündinnen ein- oder mehrmals geboren und die Tumore traten in ganz unterschiedlichem Abstand von der letzten Geburt auf.

Bei den Untersuchungen über die Häufigkeit von Recidiven nach Mammatumoroperation scheint es jedoch, als ob diese um etwas häufiger bei Patienten mit Störungen im generativen System vorkommen würden. Auffallend ist hier besonders die Gruppe, die Unregelmäßigkeiten im Sexualgeschehen zeigte, da hier eine um 6 % höhere Anfälligkeit gefunden wurde. Dies könnte eine Folge der oben beschriebenen, unerschwelligen und daher kontinuierlichen Östrogenwirkung bei Ovarialinsuffizienz sein, da die Annahme berechtigt erscheint, daß dann der Proliferationsvorgang im Drüsengewebe keine zeitliche Hemmung erfährt, während er normalerweise nur sporadisch auftritt.

Abschließend ist auf Grund der erhobenen Befunde zu sagen, daß bei Mammatumoren der Hündin kein direkter Zusammenhang zwischen generativem Geschehen und Tumorbildung besteht. Hingegen wird das Wachstum der Tumore mit großer Wahrscheinlichkeit einschließlich der Recidivbildung durch die Östrogene begünstigt.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einer Übersicht der veterinärmedizinischen Literatur über die Mammatumore bei der Hündin wurden die Ergebnisse humanmedizinischer Arbeiten über Zusammenhänge zwischen Sexualgeschehen und Neubildungen der Milchdrüse dargelegt.

209 Hündinnen wurden im Zeitraum von 5 Jahren an der Klinik wegen Mammatumoren untersucht.

90 Tumore waren epithelialer, 41 mesenchymaler und 78 gemischter Natur. 78,5 % aller Tumore waren bösartig. Insgesamt konnte das weitere Schicksal von 139 Patienten verfolgt werden, 95 davon zeigten vor und nach der Tumorbeseitigung einen normalen Zyklus (68,3 %); 20 Patienten ließen Störungen erkennen (14,4 %).

Nur 11 Hündinnen hatten gleichzeitig mit einem Mammatumor Pyometra bzw. Endometritis (7,9 %).

Stattgehabte Geburten hatten keinen Einfluß auf die Tumorbildung (41,7 % der Patienten hatten ein- oder mehrmals geboren, 56,8 % nicht).

10 Hündinnen bekamen nach Ovariectomie Mammatumore bzw. Mammatumorrecidive.

53,8 % der Patienten bekamen Mammatumorrecidive bzw. -metastasen. Sie zeigten in einem etwas höheren Prozentsatz Zyklusunregelmäßigkeiten als Patienten ohne Recidive.

Ein Zusammenhang zwischen generativem Geschehen und Mammatumorbildung konnte nicht nachgewiesen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABDERHALDEN, R., (1944): Vitamine, Hormone, Fermente.
2. AULER, H. und WERNICKE. (1932): Über Tumoren des Hundes, Zeitschr. f. Krebsforsch. 35, 1.
3. BANG, B., (1889): In Stockfleths Handbuch der tierärztlichen Chirurgie, II. Teil, 4, 745.
4. BAUER, R., (1951): Klinische Beobachtungen und Untersuchungen zur Frage der Follikulinwirkung beim Brustkrebs. Dtsch. Med. Wschr., 76, 821.
5. BEATSON, G., T., (1896): On the Treatment of inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma; Suggestions for a new Method of Treatment with illustrative Cases. The Lancet, II
6. BECKMANN, C.H., (1945): Sexual Hormones in the Treatment of Mammary Tumors of aged Bitches. Vet. Med., 40, 20.
7. BITTNER, J.J., (1939): Breast Cancer in Mice. The Amer. J. of Cancer, 36, 44.
8. BITTNER, J.J., HUESBY, R.A., VISSCHER, M.B., BALL, Z.B., and SMITH, F., (1944): Mammary Cancer and Mammary Structure in inbred Stocks of Mice and their Hybrids. Science, 99, 83.
9. BONSER, G.M., (1935): A Comparison of the normal Oestrous Cycle and of the Response to the Administration of Oestrin in two Strains of Mice differing greatly in Incidence of spontaneous Mammary Cancer. J. of Path. a. Bact., 41, 33.
10. BONSER, G.M., (1936): The Effect of Oestrone Administration on the Mammary Glands of Male Mice of two Strains differing greatly in their Susceptibility to spontaneous Mammary Carcinoma. The J. of Path. a. Bact., 42, 169.
11. BORST, M., (1950): Pathologische Histologie.
12. BOYD, J.S., (1905): The Lancet, I, 228.

13. BRAEMER, CH., (1951): Die Mammatumoren bei der Hündin.
Vet. Diss., Berlin.
14. BREITNER, B., (1955): Geschlecht, Schilddrüse, Krebs.
Münch. Med. Wschr., 97, 866.
15. BREUER, H., and NOCKE, W., (1957): Chemical Determination of
Oestrogens in the Urine of Women with Cancer of the Breast.
Acta Endocr., 31, 319.
16. BROWN, J.B., BRUCE, J., DOUGLAS, M., KLOPPER, A., LORAINE,
J.A., and STRONG, J.A., (1957): The Excretion of Pituitary Gonado-
trophins, Oestrogens, Pregnanediol and Neutral 17-Ketosteroids in
the Urine of Patients with metastatic and recurrent Mammary Carcinoma.
Acta Endocr., 31, 273.
17. BURROWS, H., (1936): A Comparison of the Changes induced by some
pure Oestrogenic Compounds in the Mammae and Testes of Mice.
The J. of Path. a. Bact., 42, 161.
18. BUTENANDT, A., (1950): Zur physiologischen Bedeutung des Follikel-
hormons und der östrogenen Wirkstoffe für die Genese des Brustdrüsen-
krebses und die Therapie des Prostatacarcinoms.
Dtsch. Med. Wschr., 75, 1, 5.
19. CASPER, M., (1899): Pathologie der Geschwülste bei Tieren.
20. CLARKE, W.B., (1905), The Lancet, I, 228.
21. CORDSHAGEN, H., (1920): Carcinoma molle bei einer Jagdhündin.
Berliner Tierärztl. Wschr., 36, 18, 200.
22. COTCHIN, E., (1954): Further Observations on Neoplasms in Dogs
with particular Reference to Site of Origin and Malignancy.
The British Vet. J., 110, 6.
23. COTCHIN, E., (1958): Mammary Neoplasms of the Bitch.
J. Comp. Path. a. Ther., 68, 1.
24. CRAMER, H., (1950): Neurohormonale Wachstumssteuerung im Hin-
blick auf das Tumorproblem.
Strahlentherapie, 82, 379.
25. CRAMER, H. und WILDNER, G.P., (1953): Die Ausscheidung der östro-
genen und gonadotropen Hormone im Urin bei gutartigen und bösartigen
Geschwülsten.
Arch. f. Geschwulstforsch., 6, 36.

26. CRAMER, W., and HORNING, E.S., (1939): Hormonal Relationship between the Ovary and the Adrenal Glands and its Significance in the Aetiology of Mammary Cancer.
The Lancet, 1, 192.
27. DAHME, E. und WEISS, E., (1958): Zur Systematik der Mammatumoren des Hundes.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 65, 17, 458.
28. DAO, T. L-Y., (1953): Estrogen Excretion in Women with Mammary Cancer before and after Adrenalectomy.
Science, 118, 21.
29. DICKIE, M.M., and WOOLLEY, G.W., (1949): Spontaneous Basophilic Tumors of the Pituitary Glands in Gonadectomized Mice.
Cancer Res., 9, 372.
30. DICZFALUSY, E. und LAURITZEN, CH., (1961): Oestrogene beim Menschen.
31. DOBBERSTEIN, J., (1937): Der Krebs der Haussäugetiere. Häufigkeit des Krebses der einzelnen Organe bei Mensch und Tieren.
Berliner Tierärztl. Wschr., I, 100.
32. DOBBERSTEIN, J. und MATTHIAS, D., (1944): Über Mammacarcinom bei der Hündin.
Arch. wiss. u. prakt. Tierheilk., 78, 18.
33. ERICHSEN, S., (1955): A histochemical Study on mixed Tumours of the Canine Mammary Gland.
Acta path. et microbiol. scand., 36, 490.
34. EROMS, H., (1935): Beitrag zur bösartigen Geschwulstbildung beim Hund.
Vet. Diss., Hannover.
35. EVERSE, J.W.R., (1963): Hormonale Krebserweckung oder aber gerade Krebsverhütung?
Das Hormon, 16, 3.
36. EWING, J., (1942): Neoplastic Diseases a Treatise on Tumors.
W.B. Saunders Company.
37. M'FADYEN, J., (1899): The Occurrence of Tumors in the domesticated Animals.
J.comp.Path.a,Ther., VI, 143, 243.
38. M'FADYEN, J., (1899): The Occurrence of Cancer in lower Animals. J.comp.Path.a,Ther., 12, 137.

39. FÖLGER, A.F., (1917): Geschwülste bei Tieren.
Erg. d. allg. Pathologie, 18, 2, 372.
40. FREESE, K., (1905): Über abgekapselte Eutergeschwülste beim Hunde.
Zeitschr. f. Tiermedizin, 9, 206.
41. FRÖHNER, E., (1895): Statistische und casuistische Mitteilungen über
das Vorkommen und die chirurgische Behandlung der Geschwülste beim
Hunde.
Monatsh. f. prakt. Tierheilk., 6, 1, 79, 111.
42. GARDNER, W.U., (1947): Steroid Hormones in the Induction of Cancer.
Cancer Res., 7, 1, 37.
43. GARLT, CH. und RÖSSGER, M., (1960): Ein statistischer und casuisti-
scher Beitrag zur Geschwulsterkrankung des Hundes.
Monatsh. f. Vet. Med., 15, 153.
44. GESCHICKTER, CH.F., LEWIS, D., and HARTMANN, C.G., (1934):
Tumors of the Breast related to the Oestrin Hormone.
The Amer. J. of Cancer, 21.
45. GOULD, P., (1905), The Lancet, I, 228.
46. GRAFFI, A. und GUMMEL, H., (1952): Zur Frage der cancerogenen
Wirkung der steroiden Geschlechtshormone.
Das Dtsch. Gesundheitswesen, 7, 40, 1250.
47. GRIBOFF, S.J., (1952): The Rationale and Clinical Use of Steroid
Hormones in Cancer.
A.M.A. Arch. Internal. Med. 89, 635.
48. GRÜN, K., (1936): Die Geschwülste des Zentralnervensystems und
seiner Hüllen bei unseren Haustieren.
Vet. Diss., Berlin.
49. GUMMEL, H. und WILDNER, G.P., (1955): Probleme zur Diagnostik
des Brustdrüsenkrebses und seine Beziehungen zur Mastopathia chronica
cystica.
Das Dtsch. Gesundheitswesen, 10, 789.
50. GURLT, E.F., (1831): Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haus-
Säugetiere, Bd. 1.

51. HADDOW, A., WATKINSON, J.M., and PATERSON, E., (1944): Influence of Synthetic Oestrogens upon advanced Malignant Disease. Brit. Med. J., II, 393.
52. HAMPERL, H., (1940): Über die Myoethelien (myo-epithelialen Elemente) der Brustdrüse. Virch. Arch. f. path. Anat., 305, 171.
53. HARGER, S.J., (1908): Twelve Cases of Tumors. Vet. J., 15, 82.
54. HEIDRICH, H.J. und RENK, W., (1963): Krankheiten der Milchdrüse bei Haustieren.
55. HESTON, W.E., (1947): Paths of Gene Action in Mammary Tumor Development in Mice. Cancer Res., 7, 1, 43.
56. HOHLWEG, W., (1954): Endokrinologie des Krebses. Abh. d. Dtsch. Akad. d. Wissensch. Klasse Med. Wissensch., 1, 34.
57. HOLTERBACH, H., (1906): Krebsmetastasen im Gehirn nach einer Brustoperation. Tierärztl. Rundsch., 12, 65.
58. HORST, R., (1923): Beiträge zur Casuistik der Mammatumoren des Hundes. Vet. Diss., Hannover.
59. HUGGINS, CH. and MOULDER, P.V., (1944): Studies on the Mammary Tumors of Dogs. I. Lactation and the Influence of Ovariectomy and Suprarenalectomy thereon. J. Exper. Med., 80, 441.
60. HUGGINS, CH., BERGENSTAL, D.M., and CLEVELAND, A.S., (1953): The Adrenal in Cancer. Recent Progr. in Hormone Res., VIII.
61. HUGGINS, CH. and DAO, T. L-Y., (1953): Adrenalectomy and Oophorectomy in Treatment of advanced Carcinoma of the Breast. J. Amer. Med. Ass., 151, 1388.
62. HUGGINS, CH., TORRALBA, Y., and MAINZER, K., (1956): Hormonal Influences on Mammary Tumors of the Rat. The J. of Exp. Med., 104, 4, 525.

63. HUGGINS, CH., GRAND, L.C. and BRILLANTES, F.P., (1961): Mammary Cancer induced by a single Feeding of polynuclear Hydrocarbons, and its Suppression.
Nature, 189, 204.
64. HUGGINS, CH., and YANG, N.C., (1962): Induction and Extinction of Mammary Cancer.
Science, 137, 3526, 257.
65. JAEGER, A., (1910): Der Ursachenkomplex der organotypen Tumorgene-
nese. Die Entstehung des Krebses. Die Aetiologie der multiplen Mam-
matumore der Hunde und der Melanosarkomatose der Schimmelpferde.
Zeitschr. f. Krebsforschung, 9, 202.
66. JÖCHLE, W., (1960): Zur nervösen Beeinflussung von Zyklus und spon-
tanem Mammatumorstadium bei Mäusen.
7. Symposium "Endokrinologie", 96-100.
67. JOHNE, A., (1896): Lehrbuch der pathol. Anatomie.
68. KAUFMANN, C., MÜLLER, H.A., BUTENANDT, A. und FRIEDRICH-
FREKSA, H., (1948/50): Experimentelle Beiträge zur Bedeutung des
Follikelhormons für die Carcinomentstehung.
Zeitschr. f. Krebsforsch., 56.
69. KECK, M., (1908): Beitrag zur Kenntnis der Milchdrüsen-
geschwülste beim Hunde.
Vet. Diss. Bern.
70. KERSTEN, W., (1953): Mammacarcinommetastasen im Gehirn beim
Hund.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 60, 496.
71. KING, J.T., CASAS, C.B., and VISSCHER, M.B., (1949): The In-
fluence of Estrogen on Cancer Incidence and Adrenal Changes in Ova-
riectomized Mice on Calorie Restriction.
Cancer Res., 9, 436.
72. KITZ, T., (1892): Geschwülste des Euters.
Jahresbericht d. kgl. tierärztl. Hochschule München, 69.
73. KITZ, T., (1900): Lehrbuch d. path. Anatomie d. Haustiere.
74. KOCH, W., (1955): Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone.
Zweites Symposium d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie.

75. KRONBERGER, H., (1961): Kritische Sichtung des dem Institute in den Jahren 1917 - 1959 eingesandten Geschwulstmaterials von Haussäugetieren.
Monatsh. f. Vet. Med., 16, 296.
76. KROOK, L., (1954): A statistical Investigation of Carcinoma in the Dog.
Acta path. et microbiol. scand., 35, 407.
77. LACASSAGNE, A., (1934), Compt. rend. Soc. biol. cxv 937.
78. LACASSAGNE, A., (1950): Die hormonell bedingten Krebs.
Strahlentherapie, 83, 1, 589.
79. LACASSAGNE, A., (1950): Hypophyse und Krebs.
Strahlentherapie, 83, 1, 429.
80. LATHROP, A.E.C., and LOEB, L., (1916), J. Cancer Res., 1.1.
81. LAUX, H., (1953): Beitrag zur erfolgreichen Therapie der Metastasen bei Mamma-Carcinom.
Zentralblatt f. Gynäkologie, 75, 1, 936.
82. LETT, H., (1905): An Analysis of 99 Cases of Inoperable Carcinoma of the Breast, treated by Oophorectomy.
The Lancet I, 227.
83. LETTOW, E., (1958): Die therapeutische Wirkung der Kastration beim Hund.
Berliner u. Münchner tierärztl. Wschr., 71, 4, 61.
84. LEWIS, A.A., GOMEZ, E.T., and TURNER, C.W., (1942):
Mammary Gland Development with Mammogen I in the Castrate and the Hypophysectomized Rat.
Endocrinology, 30, 37.
85. LIPSCHÜTZ, A., (1955): Experimentelle Forschung über endokrine Störungen und Geschwulstbildung.
Münch. Med. Wschr., 97, 1023.
86. LOEB, L., (1915): Heredity and Internal Secretion in the spontaneous Development of Cancer in Mice.
Science, 42, 912.
87. LUFT, R., (1961): Die endokrine Behandlung des Mammacarcinoms.
Siebentes Symposium d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie.

88. LYONS, W.R., CHAIKOFF, I.L., and REICHERT, F.L., (1933): Experiments with Hypophyseal Lactogenic Hormone on Normal, Ovariectomized and Hypophysectomized Dogs.
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 31, 303.
89. MAYR, A., (1963): Neue Entwicklungen in der vergleichenden Virologie.
XVII. Welt-Tierärztekongress, Hannover.
90. MAYR, W., (1931): Statistische Mitteilungen über das Vorkommen von Geschwülsten bei kleinen Haustieren.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., I, 467.
91. MEIER, H., (1963): Etiologic Considerations of spontaneous Tumors in Animals with special Reference to the Endocrine System.
Annals of the New York Academy of Sciences, 108, 3, 881.
92. MEYER, R.N., (1955): Cancer of Breast: Attempt at New Endocrinological Treatment Combination.
J. Amer. Med. Ass., 158, 599.
93. MICHELS, E., (1905): Die Kastration beim Mammacarcinom.
Münch. Med. Wschr., 52, 1, 1136.
94. MIXNER, J.P., and TURNER, C.W., (1942): Role of Estrogen in the Stimulation of Mammary Lobule - Alveolar Growth by Progesterone and by the Mammogenic Lobule Alveolar Growth Factor of the Anterior Pituitary.
Endocrinology, 30, 591.
95. MOULTAN, J.E., (1954): Studien über die histologische Klassifikation der Mammageschwülste der Hündin.
The Cornell Vet., 44, 168.
96. MÜHLBOCK, O., (1955): Experimentelle Untersuchungen über die Genese des Mammacarcinoms.
Schweizerische Med. Wschr., 85, 17, 387.
97. MÜHLBOCK, O., (1957): Hormonal Aspects in the Genesis of Mammary Cancer.
Cancer, 10.
98. MÜHLBOCK, O., (1958): The Hormonal Genesis of Mammary Cancer.
The J. of Endocr., 17, VII.

99. MULLIGAN, R.M., (1963): Comparative Pathology of Human and Canine Cancer.
Annals of the New York Academy of Sciences, 108, 3, 642.
100. MURRAY, J.A., (1908): The zoological Distribution of Cancer; Malignant New Growths from domesticated Mammals. Third Scientific Report of the Investigations of the Imperial Cancer Research Fund., 43.
101. MURRAY, W.S., (1934): The Breeding Behavior of the Dilute Brown Stock of Mice (Little dba).
The Amer. J. of Cancer, 20, 573.
102. NATHANSON, I.T., (1947): Endocrine Aspects of Human Cancer.
Rec. Progr. Horm. Res., 1.
103. NIEBERLE, K., (1933): Zur Kenntnis der sog. Mammamischgeschwülste des Hundes.
Zeitschr. f. Krebsforsch., 39, 113.
104. NIEBERLE, K. und COHRS, P., (1952): Lehrbuch der spez. path. Anatomie d. Haustiere.
105. NISSEN-MEYER, R., (1961): Erfahrungen mit der Cortisonbehandlung des Brustkrebses.
Siebentes Symposium d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie.
106. OBRECHT, P., (1957): Die Hormontherapie des Mamma- und Prostatacarcinoms.
Dtsch. Med. Wschr., 82, 2.
107. OLIVECRONA, H., (1961): Erfahrungen über die Hypophysectomie beim Mammacarcinom.
Siebentes Symposium d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie.
108. OTTO, (1830): Handbuch d. pathol. Anatomie des Menschen und der Tiere.
109. PEARSON, O.H., WEST, CH.D., HOLLANDER, V.P., and TREVES, N.E., (1954): Evaluation of Endocrine Therapy for advanced Breast Cancer.
J. Amer. Med. Ass., 154, 234.
110. PEARSON, O.H., LI, M.C., MACLEAN, J.P., LIPSETT, M.B., and WEST, CH.D., (1955): Management of Metastatic Mammary Cancer.
J. Amer. Med. Ass., 159, 18, 1701.

11. PEARSON, O.H., WEST, CH.D., LI, M.C., MACLEAN, J.P., and TREVES, N., (1955): Endocrine Therapy of Metastatic Breast Cancer. A.M.A. Arch. Intern. Med., 95, 357.
112. PETIT, G., (1902): Généralisation du cancer de la mamelle chez la chienne et la chatte.
Bull. de la soc. centr. de méd. vét., 56, 234.
113. PEUCH, F., (1888): Tumeurs mammaires.
Zit. nach FÖLGER.
114. PITTSCHUGIN, L.M., (1931): Das Fibromyxochondroadenocystencarcinom der Milchdrüse des Hundes.
Virch. Arch. f. path. Anat., 280, 136.
115. POPPE, H. und GREGL, A., (1961): Der Wert einer hormonalen Umstimmung durch Ausschaltung der Ovarialfunktion und Behandlung mit Testosteronpropionat für die Therapie des fortgeschrittenen Mammacarcinoms.
Siebentes Symposium d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie.
116. PUDER, H. und WOLF, G., (1954): Zytologischer Nachweis von östrogenen Funktion bei Frauen mit Mammacarcinom.
Zentralblatt f. Gynäkologie, 76, 1.
117. REDDEMANN, O., (1957): Über Zysten in Neubildungen der Milchdrüse von Hündinnen unter besonderer Berücksichtigung der Mastopatia cystica.
Vet. Diss., Berlin.
118. RIECK, G.W., (1957): Studium z. pathol. Histologie, Pathogenese und Ätiologie des Pyometra - Endometritis - Komplex der Hündin.
Habil-Schrift, Gießen.
119. RIEMER, H., (1939): Mammatumoren bei Hund und Katze.
Vet. Diss., Leipzig.
120. V. SANDERSLEBEN, J., (1959): Beitrag zur Frage der Malignität der Mammatumoren des Hundes.
Monatsh. f. Tierheilk., 11, 7, 191.
121. V. SANDERSLEBEN, J., (1963): Unterschiedliche Malignitätsgrade bei Mammatumoren der Hündin.
XVII. Welt-Tierärztekongreß, Hannover.

122. SCHERMULY, W., (1958): Kalciumstoffwechseländerungen beim metastasierenden Mammacarcinom, unter besonderer Berücksichtigung der Hypercalcämie.
Strahlentherapie, 105, 551.
123. SCHINZINGER, (1905): Das Carcinom der Mamma.
Münch. Med. Wschr., 52, 1724.
124. SCHLOTTHAUER, C.F., (1940): Neoplasms in the Mammary Gland in Dogs, their Pathology and Surgical Treatment.
J. Amer. Vet. Med. Ass., 96, 632.
125. SCHMIDT, I., (1933): Zur Frage der Entstehung der Mischgewächse an Hand von 2 Fällen von Milchdrüsenmischgeschwülsten des Hundes.
Virch. Arch. f. path. Anat., 291, 491.
126. SCHUBERT, K., (1956): Steroide und Krebs.
127. SILBERSIEPE, E. und BERGE, E., (1958): Lehrbuch der spez. Chirurgie für Tierärzte.
128. STENZEL, W., (1903): Über Angiome, Carcinome und Chondrome in der Milchdrüse der Haustiere.
Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk., 29, 165.
129. STICH, R. und BAUER, K.H., (1958): Lehrbuch der Chirurgie.
130. STICKER, A., (1902): Über den Krebs der Tiere.
Arch. f. klin. Chirurgie, 65, 616 u. 1023.
131. STOCKFLETH, H.V., (1889): Handbuch der tierärztlichen Chirurgie, II. Teil, 4, 745.
132. STRONG, J.A., BROWN, J.B., BRUCE, J., DOUGLAS, M., KLOPPER, A.J., and LORAINE, J.A., (1956): Sex - Hormone Excretion after bilateral Adrenalectomy and Oophorectomy in Patients with Mammary Carcinoma.
The Lancet, II, 955.
133. TAMASCHKE, CH., (1951): Beiträge zur vergleichenden Onkologie der Haussäugetiere.
Vet. Diss., Berlin.
134. TAPPENBECK, W., (1947): Beitrag zur Statistik der Geschwülste beim Hunde unter besonderer Berücksichtigung der Mammatumoren.
Vet. Diss., Hannover.

135. TAYLOR, H.C., (1936): The Evidence for an Endocrine Factor in the Etiology of Mammary Tumors.
The Amer. J. of Cancer, 27, 525.
136. TREVES, N., (1957): An Evaluation of prophylactic Castration in the Treatment of Mammary Carcinoma,
Cancer, 10, 393.
137. TREVES, N., and FINKBEINER, J.A., (1958): An Evaluation of therapeutic surgical Castration in the Treatment of metastatic, recurrent, and primary inoperable Mammary Carcinoma in Women,
Cancer, 11, 421.
138. ÜBERREITER, O., (1960): Neubildungen bei Tieren,
Wiener tierärztl. Monatsschr., 47, 805.
139. DE VITA, J., (1939): Mammary Adenofibroma of the female Dog,
North Amer. Vet., 20, 53.
140. WILSON, R.A., (1962): The Roles of Estrogen and Progesterone in Breast and Genital Cancer.
J. Amer. Med. Ass., 182, 327.
141. WOOLLEY, G., FEKETE, E., and LITTLE, C.C., (1939): Mammary Tumor Development in Mice Ovariectomized at Birth.
National Academy of Sciences, 25.
142. WOOLLEY, G., FEKETE, E., and LITTLE, C.C., (1940): Differences between high and low Breast Tumor Strains of Mice when Ovariectomized at Birth.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 45, 796.
143. ZIMMERMANN, W., (1961): Hormonbestimmungen bei Mamma- und Prostatacarcinom.
Siebentes Symposium d. Dtsch. Ges. f. Endokrinologie.
144. ZONDEK, B., (1931): Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens.

Herrn Professor Dr. W. B a i e r möchte ich
für die Überlassung des Themas und für das der
Arbeit entgegengebrachte Interesse meinen
herzlichsten Dank aussprechen.

Ferner gilt mein Dank Herrn Privatdozent
Dr. M. R ü s s e für die jederzeit bereit-
willig gewährten Ratschläge und Anregungen.

LEBENS LAUF

Am 22.11.1938 wurde ich als Tochter des Küchenchefs Georg Hesse und seiner Ehefrau Käthe Hesse, Steuerhelferin, in Garmisch-Partenkirchen geboren.

Nach dem Besuch der Volksschulen in Wien, Traunwalchen, Königswinter, Tutzing und Garmisch-Partenkirchen trat ich 1948 in das Realgymnasium in Garmisch-Partenkirchen ein, wo ich 1957 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1958 begann ich das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Ein Semester studierte ich in Berlin, die anderen acht in München und dort legte ich im Sommer 1963 das Staatsexamen ab.

Mit der vorliegenden Arbeit beschäftige ich mich seit dem Frühjahr 1962.

